

Beitrag zur Methodik der Blutungszeitbestimmung
und Studien über die Angiopathia Diabetica unter
besonderer Berücksichtigung der Blutungszeit

von

MILTON RESSEL

Aus der I. Medizinischen Klinik der Universität München
Vorstand : Prof.Dr.H.Schwiegk

BEITRAG ZUR METHODIK DER BLUTUNGSZEITBESTIMMUNG
UND STUDIEN ÜBER DIE ANGIOPATHIA DIABETICA UNTER
BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER BLUTUNGSZEIT.

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der gesamten Medizin

verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von

Milton R e s s e l

aus

New York

1958

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Privatdozent O.A.Dr.R.Marx

Korreferent: Professor Dr.H.Schwiegk

Dekan: Professor Dr. K. Kolle

Tag der mündlichen Prüfung: 11. 12. 1958

IN MEMORIAM
MEINEN ELTERN

Herrn Professor Dr. H. S c h w i e g k danke ich
für die Übernahme des Korreferates,
Herrn Privatdozent O.A. Dr. R. M a r x für die
Überlassung des Themas, die stets entgegenkommende
Förderung der Arbeit und die Übernahme des Referates.

Disposition

	<u>Seite</u>
I. Beitrag zur Methodik der Blutungszeitbestimmung	
1. Geschichtliches	4
2. Klinische Analyse der Blutungszeit und ihrer Faktoren	8
3. Methoden und Arbeiten zur Bestimmung der Blutungszeit	12
4. Angewandte eigene Methode und beobachtete Fälle	18
a) Sequestrene	19
b) Untersuchte Fälle	21
c) Auswertung der Normalwerte und vergleichende Bestimmungen der Blutungszeiten . .	36
d) Blutungszeit bei einem metastasierenden Dünndarmkarzinoid	43
5. Besprechung der Ergebnisse	45
II. Studien über die Angiopathia Diabetica	
1. Angiopathia Diabetica ein Krankheitssyndrom	49
2. Eigene hämathologische und funktionelle Gefäßuntersuchungen unter Berücksichtigung der Blutungszeit	52
a) Untersuchte Fälle	53
b) Auswertung der Normalwerte und vergleichende Bestimmungen der Blutungszeiten . .	61
3. Besprechung der Ergebnisse	62
Zusammenfassung	64
Literatur	66

I. Beitrag zur Methodik der Blutungszeitbestimmung.

1. Geschichtliches

Die Fortschritte der Medizin führten zu der wichtigen Erkenntnis, daß es sich bei der Blutstillung um einen zweifellos komplizierten Vorgang handelt, bei dem neben den humoralen und zellulären Faktoren des Blutes auch die Funktionen der Gefäße, besonders die der Gefäßendothelien, eine Rolle spielen.

Bis zum Ende des Mittelalters gab es als Lehre vom Blut und der Blutbewegung einzig die Theorie von GALENOS ¹⁾, dem griechischen Arzt, der von 164 bis 201 n. Chr. in Rom wirkte. Nach seiner Anschauung sollten die Venen das Blut, d. h. die Nahrung enthalten, welche vom Darm aus nach der Leber ströme, um dort in Blut verwandelt zu werden. Von der Leber aus würde das Blut durch die Venen in alle Teile des Körpers verteilt, wo es in den Organen unaufhörlich verbraucht und ebenso unaufhörlich wieder durch die Nahrung erneuert würde. Nach GALEN wurden im Gegensatz zu den Venen die Arterien mit Pneuma vermisches Blut führen.

Erst 1628 veröffentlichte HARVEY ²⁾ nach jahrelangen Forschungen eine Lehre vom Blutkreislauf, die im wesentlichen bereits unseren heutigen Anschauungen entsprach. Nur fehlte noch eine klare Vorstellung darüber, in welcher Weise Arterien und Venen miteinander in Verbindung stehen. Der anatomische Nachweis ihres peripheren Zusammenhanges im Kapillarsystem wurde erst nach 1660 erbracht (DE MARCHETTIS, BLANKAARD, RUYSCH ³⁾).

Den Kapillarkreislauf am lebenden Tiere, zunächst an der Lunge und am Gekröse des Frosches, beobachtete erstmals mit dem Mikroskop MALPIGHI (1661)³⁾, am Warmblüter COWPER (1697)³⁾. Beim Menschen war es HEUTER ⁴⁾, der 1879 als erster die Haargefäße und die Strömung in ihnen an der nach außen umgeschlagenen Unterlippe in mikroskopischer Vergrößerung

beobachten konnte. 1903 wiesen STEINACH und KAHN ⁵⁾ die Innervation der Kapillaren am Tierversuch nach. MAGNUS ⁶⁾ veröffentlichte 1923 seine Arbeiten über die Beteiligung der Gefäße an der Blutstillung, wobei er diese sowohl bei großen Gefäßen wie auch bei Kapillaren auf Kontraktion zurückführte. STEGEMANN ⁷⁾ kam dagegen auf Grund seiner Versuche an der Schwimmhaut des Frosches und am Mesenterium des Kaninchens und des Meerschweinchens zu dem Schluß, daß der wesentliche Vorgang bei der Blutstillung die selbsttätige Umleitung des Blutstroms in den Kollateralkreislauf sei, wobei es nach kurzer Zeit zur Umkehr der Stromrichtung komme. Die Kontraktion der angeschnittenen Gefäße und die Thrombosierung seien erst sekundäre Vorgänge.

1925 erschienen von HERZOG ⁸⁾ die Ergebnisse seiner Beobachtungen, nach denen beim Durchschneiden von Gefäßen an der Froschzunge der Blutstrom auf den Kollateralkreislauf umgeleitet würde. Nach ihm ist der wichtigste Vorgang bei der Blutstillung eine Verklebung der Kapillarwände, welche allein genüge. Dazu könne auch eine Kontraktion kommen, die jedoch relativ selten mit Sicherheit zu erkennen sei. Dagegen kommt HEIMBERGER ⁹⁾, ein Schüler von O. MÜLLER, in seinen 1925 und 1926 veröffentlichten Arbeiten zu dem Ergebnis, daß gerade der Gefäßverschluß nach Verletzungen im wesentlichen ein Kontraktionsvorgang sei. Auch ELLMAR ¹⁰⁾ fand 1927, daß verletzte Kapillaren unter normalen Verhältnissen auf eine Blutung mit Kontraktion reagieren. Als wichtigste Beobachtung konnte er jedoch feststellen, daß dilatierte Kapillaren (Kapillaraneurysma) größtenteils eine mangelhafte Kontraktion aufweisen bzw. bei Ihnen diese evtl. völlig fehlt.

Es war vor allem ROSKAM ¹¹⁾, der durch seine umfassenden klinischen und experimentellen Studien zeigte, daß ohne Läsion eines Gefäßfaktors das Zustandekommen spontaner Hämorrhagien nicht möglich ist. Nach ihm liegen der

Blutungsneigung und Blutungsbereitschaft zwei pathogenetische Faktoren, ein vaskulärer und ein hämatologischer, zugrunde.

Zu den Formelementen des Blutes, die bei der Blutstillung und Blutgerinnung in Funktion treten, zählen die Thrombozyten. Im Anfang des 19. Jahrhunderts bemerkten bereits viele Forscher, u. a. ZIMMERMANN (1860), MAX SCHULTZE (1865) und OSLER (1874)¹²⁾, die Blutplättchen, ohne jedoch ihre Bedeutung zu erkennen. Dies blieb BIZZOZERO (1882)¹²⁾ vorbehalten, der die Thrombozyten beschrieb, wie er sie in den Blutgefäßen des Mesenteriums beim Kaninchen und beim Meerschweinchen sah. Er erkannte als erster auch ihre Tendenz und Fähigkeit zur Agglutination und ihre Rolle bei der Koagulation des Blutes.

1888 stellten EBERTH und SCHIMMELBUSCH¹³⁾ als besonders wichtig für die Blutstillung die Zusammenballung und Verschmelzung der Blutplättchen fest. Sie bezeichneten diesen Vorgang als "visköse Metamorphose", die das Verkleben der Wundränder ermögliche und einen wesentlichen Faktor beim Verschuß der verletzten Gefäße bilde. 1906 konnte WRIGHT¹²⁾ die Herkunft der Thrombozyten als Zerfallsprodukte der Megakaryozyten nachweisen.

Hier wären noch die Forscher zu erwähnen, welche über die humoralen Faktoren des Blutes berichteten, welche eng mit den zellulären Faktoren beim Vorgang der Blutgerinnung zusammenhängen. Diese Pioniere hießen u. a. ALEXANDER SCHMIDT, HAMMERSTEIN, ARTHUS und MORAWITZ. Ihre Auffassung von der Gerinnung besteht im wesentlichen heute noch zu Recht. Im übrigen ist zur Zeit die Gerinnungsforschung noch stark im Fluß.¹³⁾

Das Blut mit seinen humoralen und zellulären Bestandteilen ist im Zusammenspiel mit den Endothelien der Gefäßbahnen eine Einrichtung besonderer Art, die nicht nur dem Transport und der Abwehr dient, sondern auch den Zweck hat, eigenen Verlust nach außen zu verhüten. Die Bedeutung dieser Schutzfunktion tritt besonders deutlich dann in Erscheinung, wenn

diese Einrichtung versagt. Geringfügige Schädigungen der Gefäßbahnen führen dann schon zu schwersten, unter Umständen sogar tödlichen Blutungen nach außen oder zur Bildung umfangreicher Hämatome im Unterzellgewebe, zu hämorrhagischen Diathesen, zu verlängerten Blutungszeiten.

Eine Form des Versagens dieser Schutzfunktion hatte man schon im 2. Jahrhundert v. Chr. erkannt, wie aus den Schriften des Rabbi SIMON BEN GAMLIEL sowie des MAIMONIDES aus Albucasis (12. Jh.) ersichtlich ist. Beschrieben hat diese Bluterkrankheit 1803 OTTO in Philadelphia und auf SCHÖNLEIN (1839) geht die heute übliche Bezeichnung Hämophilie zurück ¹²⁾.

Eine Art hämorrhagischer Diathese, wie sie heute allgemein "Purpura" genannt wird, hat erstmals HIPPOKRATES beschrieben, der diese Hautblutungen bei Pestkranken beobachtet hatte. LUSITANS (im 16. Jh.) und LA RIVIERE (anfangs des 17. Jh.) fanden diese Erscheinung auch bei nicht Pestkranken. Als selbständige Krankheitsform erkannte 1735 WERLHOF eine schwerer verlaufende Purpura, die auf Thrombopenie zurückzuführen ist und die er morbus maculosus haemorrhagicus nannte. Die verschiedenen Formen der Purpura klassifizierte 1808 WILLIAM, die dann auch später von SCHÖNLEIN (1829) und von HENOCHE (1868) beschrieben wurden. HAYEM bemerkte 1895 die Retraktionsanomalien des Blutkuchens. Als erster demonstrierte DUKE 1912 klinisch die verlängerte Blutungszeit, während die Kapillarfragilität von verschiedenen Autoren beschrieben wurde, z.B. von WEIL ("le signe du lancet") und GROCCO ("Frugonis-signe"). ¹²⁾ Aber die erste Mitteilung über gelegentliches Auftreten kapillarer Hautblutungen nach Anlegen einer Staubinde am Oberarm finden wir 1874 bei AUSPITZ ¹⁴⁾. Fast 40 Jahre später machten 1909 RUMPEL ¹⁵⁾ und 1911 LEEDE ¹⁶⁾ die gleichen Beobachtungen.

2. Klinische Analyse der Blutungszeit und ihrer Faktoren.

Als Blutungszeit bezeichnet man die Zeit bis zum Aufhören einer durch eine kleine Verletzung verursachten Blutung. Dieses Aufhören der Blutung auf dem gesetzten Insult ist das Ergebnis zusammenwirkender Blutstillungsfaktoren, und zwar der Reaktion der Blutgefäße und des Gefäßinhaltes.

Die Frage ist noch umstritten, ob das Blut oder die Gefäßwand den wesentlichen Anteil an der Blutstillung hat. MARX ¹⁷⁾ nimmt an, daß die Blutungszeit in erster Linie abhängig sei von der Zahl und den Eigenschaften der Thrombozyten, in zweiter Linie erst von der Reaktivität der erfaßten Gefäße. Dabei spiele die verschiedene Vaskularisation des Einzelindividuums eine nicht unerhebliche Rolle, ferner der Blutdruck, die Gefäßbeschaffenheit, die Hauttemperatur und zuletzt auch die Verwendung bestimmter Desinficientia. Die Blutgerinnbarkeit selbst falle bei oberflächlichen Verletzungen mit dem Schnepfer weniger ins Gewicht als das Gefäßnervensystem und die Thrombozyten. Nach MORAWITZ sind Blut und Gefäße als untrennbare Einheit bei der Blutstillung anzusehen.

W. SCHULTZ ¹⁸⁾ vertritt den Standpunkt, daß bei kapillaren Blutungen das Verhalten der Gefäßwand im Mittelpunkt des Interesses stehe. Die kapillare Blutstillung erfolge im wesentlichen auf dem Wege der "Selbststeuerung" oder "autonomen Umstellung der Gefäße". "Bei der Werlhof'schen Krankheit kommt man", schreibt er, "ohne die Annahme einer passageren Endothelwandschädigung nicht aus, die unabhängig von der Störung der Selbststeuerung auftreten kann". SCHULTZ meint, daß gewisse hypertonische Blutungen, insbesondere Hirnblutungen, einen eigenen Mechanismus zu haben scheinen. Uterusblutungen folgen besonderen lokalen Gesetzen. SCHULTZ vertrat weiterhin den Standpunkt, daß eine Blutung primär durch einen Gefäßmechanismus zum Stehen komme, erst später trete ein Gerinnungsvorgang ein.

HEILMEYER¹⁹⁾ sagt, man könne nach den Untersuchungen von ROSKAM, SCHULTZ, TANNENBERG, HERZOG u.a. heute annehmen, daß der Blutstillungsvorgang in drei Phasen verläuft:

1. Die primäre, provisorische Blutstillung durch Kontraktion der Gefäßenden und Umleitung des Blutstroms durch Kapillaren und präkapillare Anastomosen = Gefäßmechanismus.
2. Die Gefäßendothelien und Plättchen bilden einen Plättchen-thrombus = Kapillar- und Plättchen-Mechanismus.
3. Durch Anlagerung weiterer Blutzellen an den Plättchen-thrombus kommt es zur Ausbildung eines Koagulums, das durch Retraktion zum festen Blutkuchen wird = Gerinnungsmechanismus.

In seinen neueren Studien zeigte APITZ²⁰⁾, daß die Kapillarkontraktion nicht die bisher angenommene wichtige Rolle spielt, weil es sich teils um passive plastische Gefäßumformungen, teils um intravaskuläre Plättchenabscheidung handle, die eine Kontraktion vortäuscht. An größeren Gefäßen würden dagegen Kontraktion und Retraktion als Hilfsfaktoren der primären Blutstillung eine wichtige Rolle spielen, was APITZ als "erste Phase" der Blutstillung bezeichnet. Im Anschluß an diese erste Phase, eine rein gefäßbedingte Blutstillung, komme die "sekundäre Phase", welche die Blutstillung erst zu einer dauernden und vollständigen macht. An der Blutungsstelle komme es zu einer Agglutination der Plättchen und damit zur Thrombusbildung.

Nach ROSKAM²⁰⁾ wirken auch hier die Gefäßendothelien mit, indem sie durch eine Art Opsonierung klebriger werden und dadurch die Plättchen festhalten. Diese haftenden Plättchen sollen nach seiner Meinung beim Zerfall Stoffe abgeben, die kontrahierend auf die Kapillarendothelien einwirken, sodaß bei der Blutstillung ein besonders inniges Zusammenwirken von Plättchen und Endothelfunktion stattfindet.

Nach den Untersuchungen von APITZ¹⁹⁾ ist der Blutstillungsvorgang bei den Kapillaren einerseits und den größeren Gefäßen andererseits verschieden: die Kapillaren werden durch einfache Blutschorfbildung, die größeren Gefäße durch einen Plättchen-thrombus verschlossen.

Lange Zeit machte man keinen Unterschied zwischen Blutstillung und Blutgerinnung, weil man annahm, daß die Blutstillung ausschließlich durch die Gerinnung, d.h. durch Bildung eines Fibrinpfropfens zustandekäme. Diese Bewertung des Blutgerinnungsvorgangs führte dazu, daß die Blutgerinnungszeit als einziger Maßstab für das Blutstillungsvermögen eines Organismus diene. Bei den Untersuchungen der hämorrhagischen Diathesen ergab sich jedoch, daß es einerseits bei normaler Gerinnungszeit Zustände von gestörter Blutstillung gibt, z.B. bei den Purpuraformen, bei Leukämie und Skorbut, während andererseits eine Blutstillung auch bei völliger Ungerinnbarkeit des Blutes beobachtet wurde. So sehen wir trotz hochgradiger Gerinnungshemmung des Blutes im Hirudin- oder Heparinversuch noch keinerlei Blutungsneigung auftreten (JÜRGENS ²⁰).

GANES ²¹) zeigte an Hand seiner Untersuchungen über die Gerinnungs- und Blutungszeit bei Heparinbehandlung, daß nur unmittelbar im Anschluß an die Heparininjektion eine etwa 3 Stunden anhaltende Erhöhung der Gerinnungszeit auf etwa das Zehnfache eintrat, während Änderungen in der Blutungszeit dabei nicht nachgewiesen wurden.

Einen Fall von "Pseudohämophilie" mit absolutem Fibrinogenmangel und völlig ungerinnbarem Blut beschrieben 1920 RAABE und SALOMON ²²). Es handelte sich um einen 9-jährigen Knaben, der seit seiner Geburt wiederholt an Darm-, Nasen- und Zahnfleischblutungen litt, die jedesmal, wenn auch mit sehr starker Verzögerung - eine Schnepferwunde blutete 40 Stunden - zum Stehen kam.

Über einen anderen Fall dieser Art berichteten 1930 OPITZ und FREI ²³). Ein 8-einhalb Monate altes Mädchen verblutete an einer Schnepferwunde, nachdem es von Geburt an wiederholt an Spontanblutungen gelitten hatte.

An sich gibt uns die Blutungszeit einen besseren Begriff von dem Blutstillungsvermögen eines Organismus als die Gerinnungszeit. Aber auch sie erlaubt uns keine bindenden Schlüsse,

denn sowohl in vielen Fällen von Hämophilie wie auch bei Skorbut und der Schönlein-Henoch'schen Purpura wird trotz ausgesprochener Blutungsneigung eine normale oder fast normale Blutungszeit festgestellt. So berichtet QUICK ²⁴⁾ von einem Falle von Afibrinogenämie, bei dem die Ohr-läppchenblutungszeiten normal waren, wie ja auch bei Hämophilen meist die Blutungszeiten normal seien.

ROSKAM ²⁵⁾ konnte nachweisen, daß experimentelle Gefäß-schädigung ebenso wie Thrombopenie, jedes für sich allein, nur zu geringfügiger Blutungsneigung führen, daß es aber zu starker hämorrhagischer Diathese komme, wenn diese beiden Faktoren zusammen wirksam werden.

Diese Forschungsergebnisse lassen uns erkennen, daß der Vorgang der Blutstillung abhängig ist vom Zusammenspiel aller blutstillenden Kräfte, der Reaktion der Blutgefäße und des Blutinhalts, und zwar so, daß zur Untersuchung hämorrhagischer Diathesen die Blutungszeit unentbehrlich ist. Denn sie gibt uns einen Begriff vom Blutstillungsvermögen des Organismus, neben der Gerinnungszeit, der Thrombozytenzahl und dem Rumpel-Leede'schen Test, der einen gewissen Einblick in die Gefäßfunktion erlaubt. Aber mit der Bestimmung der Blutungszeit allein kann man in engerem Sinne den klinischen Zustand einer Dauerblutung nicht erfassen, wie er meist bei Bluterkranken vorhanden ist. Sie gibt uns vielmehr nur die Zeit an bis zur ersten vorläufigen Blutstillung, die dann manchmal, wie z.B. bei Blutern, später wieder von einer Nachblutung abgelöst wird.

3. Methoden und Arbeiten zur Bestimmung der Blutungszeit.

Die Bestimmung der Blutungszeit wurde von DUKE ²⁶⁾ 1910 eingeführt. Seitdem versteht man unter Blutungszeit die Zeitspanne, welche vom Beginn bis zum spontanen Sistieren der Blutung einer mit dem FRANCKE'schen Schnepfer gesetzten Hautwunde am Ohrläppchen oder an der Fingerbeere verstreicht. Obwohl die Bestimmung der Blutungszeit nach DUKE eine relativ grobe Methode darstellt, hat sie sich doch eingeführt und allgemein bewährt. Sie wird überall in der klinischen Diagnostik benutzt und wurde seither nicht wesentlich modifiziert.

Die Methode besteht in einem Einstich mit der FRANCKE'schen Nadel oder Lanzette, 3 mm tief in das Ohrläppchen oder die Fingerbeere, die vorher sorgfältig gereinigt werden müssen. Das aus dem Stich austretende Blut wird alle 15 oder 30 Sekunden mit Fließpapier abgenommen, indem man dieses gerade nur die Oberfläche des Blutstropfens berühren läßt. Auf dem Fließpapier entsteht dadurch jeweils ein mehr oder weniger großer Blutfleck. Mit dem allmählichen Versiegen der Blutung werden die Flecke immer kleiner, bis schließlich das Fließpapier nicht mehr benetzt wird. Aus der Anzahl der entstandenen Blutflecke ergibt sich, da das zeitliche Intervall zwischen je zwei Flecken bekannt ist, die Blutungszeit nach DUKE.

Mit dieser Methode bestimmt, beträgt die normale Blutungszeit nach SCHULTEN ²⁷⁾ bis zu 4 Minuten; SIEBERT gibt als Normalwert höchstens 3 Minuten, HEILMEYER 3 Minuten an. Nach FONIO können bei Gesunden Schwankungen bis zu 2 Minuten auftreten.

ROSKAM ²⁸⁾ empfiehlt die Blutungszeit sowohl an der Fingerbeere wie am Ohrläppchen zu bestimmen, und zwar 5 - 10 Bestimmungen beim Menschen und 5 mal je 20 beim Kaninchen, um eine genügend große Zahl von Werten zu bekommen, die statistisch verarbeitet werden können, weil besonders unter pathologischen Bedingungen wesentliche Differenzen vorkommen sollen.

WERNER und KADATZ ²⁹⁾ haben am gesunden Menschen die Blutungszeit nach DUKE untersucht und dabei eine Durchschnittsblutungszeit von 1,8 min gefunden, die zwischen Null und 4,5 min schwankte. Zwischen Fingerbeere und Ohrläppchen wurde kein wesentlicher Unterschied festgestellt. Abkühlung verlängerte die Blutungszeit; bei 0° C betrug sie ca. 3,8 min, bei 40° C nur 1,6 min. Die Stichtiefe hatte nur einen sehr geringen Einfluß, dagegen war bei emporgehobenem Arm die Blutungszeit stark verkürzt. Zwischen den vier Fingern beider Hände bestand kein Unterschied, auch ein Zusammenhang zwischen ausgeflossener Blutmenge und Blutungszeit bestand nicht. Die Tropfengröße nahm nach dem Einstich nicht gleichmäßig ab, sondern zu Anfang erfolgte oft eine Größenzunahme, die auf gefäßverengende Reflexe zurückgeführt wird.

1938 gaben ROSKAM und PAUWEN ³⁰⁾ eine andere Methode bekannt, die sie beim Kaninchen angewandt hatten und die auch den Einfluß von Medikamenten, welche die Blutungszeit verändern, genau zu untersuchen gestattet. Am fixierten Ohr wird ein Schnitt angebracht, das austretende Blut dauernd durch einen feinen Wasserstrahl weggespült und mit der Lupe festgestellt, wann genau die Blutung aufhört. Das Wasser soll bezüglich Temperatur und p H konstant gehalten werden.

DISCHOECK und JONGKEES ³¹⁾ veröffentlichten 1940 eine weitere Methode zur Bestimmung der Blutungszeit, vornehmlich zur Verwendung bei wissenschaftlichen Untersuchungen. Das Ohrläppchen wird dabei gegen ein dünnes, stählernes Plättchen mit runder Öffnung von 4 mm Ø angedrückt und die vorquellende Hauterhöhung mit einem Rasiermesser schnell abgeschnitten. Mit Fließpapier wird alle halbe Minute das Blut von der entstandenen Wunde abgenommen. Die mittlere Blutungszeit betrug nach diesem Verfahren gemessen 3 min 25 sec gegenüber der DUKE-Methode mit 2,5 min.

IVY, NELSON und BUCHER ³²⁾ bestimmten die Blutungszeit bei Venostasis wie folgt: Eine Hohlmanschette wird am Oberarm befestigt und unter 40 mm/Hg Luftkompression gesetzt. Dann werden in die Haut der gestauten Gegend mit einer Lanzette 5 Paare von Punktionen angebracht. Die zweite Punktion jeden Paares fand immer 5 sec nach der ersten statt. Zwischen jedem Punktionspaar wurde stets die Manschette entleert und die Versuchsperson bewegte dann die Hand, um die Zirkulationsverhältnisse in die Norm zurückzubringen. Das klinisch normale Maximum der Venostasis-Blutungszeit betrug für einen "Punktionstest" 240 sec.

Von P. H. SCHULTZ ¹⁹⁾ wurde 1951 eine neue Methode zur Bestimmung der Blutungszeit angegeben, u. zw. zu der nach ihm benannten "akoagulatorischen Blutungszeit". Sie wird gemessen an einem in Oxalatlösung hineinhängenden Ohrläppchen oder Finger vom Zeitpunkt der Verletzung an bis zum Stillstand der Blutung. Mit dieser Methode glaubt SCHULTZ den Gerinnungsvorgang der Kapillaren zur Blutstillung und den Gerinnungsvorgang an den Wundrändern teilweise ausgeschaltet zu haben. Die Blutungszeit mit Oxalat ergab am Gesunden gegenüber der Blutungszeit von DUKE eine Verlängerung von 20 bis 60 sec, welche Auskunft gibt über die von dieser Methode bewirkte Verzögerung in der kapillaren Blutstillung. SCHULTZ meint auch, daß diese Methode eine teilweise Beurteilung der Blutstillungsverhältnisse der Kapillaren zuläßt, sowie daß sie auf vorliegende Kapillarschäden hinzuweisen vermag und zwar in Fällen, in denen sich ein mangelndes Blutstillungsvermögen manifestiert, obwohl die anderen Blutstillungsfaktoren normal sind.

ROSKAM und Mitarb. untersuchten die Blutungszeit und ihre Variationen unter dem Einfluß von Temperatur und Medikamenten. Ihre Versuche an Kaninchen hatten dabei folgende Ergebnisse:

1. Subkutane Injektion einiger Medikamente am Orte der zu setzenden Wunde beeinflusste die Blutungszeit, indem Scurocain (para-Aminobenzoyldiäthylaminoäthanol) eine

- leichte Verkürzung, dagegen Eupaverin, Benzol, Histamin, Acetylcholin und insbesondere Perparin eine Verlängerung der Blutungszeit zur Folge hatte. ³³⁾
2. Subkutane und intravenöse Verabreichung von Adrenalin und Ephedrin bewirkten eine verlängerte Blutungszeit, während lokale äußerliche Anwendung von Adrenalin, z.B. Waschung der Schnittwunde am Ohr mit Adrenalinlösung, keinen Einfluß auf die Blutungszeit hatte. ³⁴⁾
 3. Die direkte hämostatische Wirkung i.v. injizierten Hypophysenhinterlappenextraktes ist auf das B-Hypophamin oder Pitressin zurückzuführen; das L-Hypophamin oder Piterin hat dagegen eine ungünstige Wirkung auf den spontanen Blutungsstillstand. ³⁵⁾
 4. Von den verschiedenen untersuchten Präparaten erwies sich einzig ein Blutplättchenextrakt als Mittel, das die Blutungszeit verläßlich und erheblich herabminderte. ³⁶⁾
 5. Exstirpation des Ganglion cervicale sup. bewirkte beim Kaninchen eine Verlängerung der Blutungszeit um 38 %, während umgekehrt eine Reizung des Hals-sympathicus eine 30 %ige Verkürzung zur Folge hatte. Als entscheidender Faktor für die Änderung der Blutungszeit wurde hier die Gefäßweite erkannt. ³⁷⁾
 6. Die Temperatur, bei der die spontane Hämostase in der kürzesten Zeit eintrat, lag in der Nähe der normalen Eigentemperatur des Tieres. Bei 50° C ist die Blutungszeit im allgemeinen wieder verlängert. ³⁸⁾
 7. Sauere Reaktion (pH 5) verkürzt, alkalische (pH 9,2) verlängert die Blutungszeit, was durch Versuche am Kaninchen demonstriert wurde, bei dem die Wunde des Einstiches in den Ohrlöffel mit Wasser überrieselt wurde, das den entsprechenden Säure- bzw. Alkalitätsgrad besaß. ³⁹⁾
- DE WEERT und VAN HECKE ⁴⁰⁾ untersuchten den Einfluß von Kongorot auf die Blutungszeit beim Kaninchen. Nach i.v.-Gaben von 0,5 ccm/Kg einer 1 %igen Kongorotlösung in destilliertem

Wasser fand sich eine 22,9 %ige Herabsetzung der Blutungszeit, bei 0,2 ccm/Kg eine solche auf 10 %. Dagegen waren Gaben von Kongorotlösung in physiologischer Kochsalzlösung ohne jeden Einfluß auf die Blutungszeit, ebenso Injektionen von Wasser alle Ergebnisse einer Reihenuntersuchung von 50 Personen brachte 1949 GROTT⁴¹⁾, mit welcher der Einfluß von 50 g nüchtern eingegebenen Glukose auf die Blutungszeit geprüft wurde. Er beobachtete bei 33 Patienten eine starke Verkürzung der Blutungszeit, bei 10 eine geringe und bei den restlichen 7 eine bemerkenswerte Verlängerung der Blutungszeit.

Der Einfluß verschiedener Pharmaka auf Blutungszeit und Blutungsmenge wurde von SHIRASAKA TADASHI⁴²⁾ untersucht. Das Ergebnis war, daß Digifolin, Digitamin, Strophantin und Bariumsalze die Blutungszeit verkürzen und die Blutungsmenge verringern, während Vitacampher, Coamin und Vitacordin in allen Dosen die Blutungszeit verzögern, wobei die Blutungsmenge entsprechend zunimmt. Coffein und Coffeinum-Natrium benzoicum verkürzen die Blutungszeit und verringern die Blutungsmenge, wobei nicht immer die Wirkung auf Blutungsdauer und Blutungsmenge mit der Wirkung auf die Gerinnbarkeit des Blutes übereinstimmte.

Auf dem V. Internationalen Hämatologischen Kongreß im August 1957 in Kopenhagen berichteten M. BLOMBAEK und J. M. NILSEN⁴³⁾ aus Stockholm über ihre Untersuchungen in Bezug auf die Therapie von Patienten mit stark verlängerten Blutungszeiten auf den Ålands-Inseln und in Schweden mit Derivaten der Cohn's-Fraktion I. Diese Patienten mit Morbus v. Willebrand zeigten nach Injektion der Cohn's-Fraktion I eine weitgehende Normalisierung der Blutungszeit, obwohl die verwendete Cohnfraktion kein AH-Globulin und kein Fibrinogen mehr enthielt. Ein von den Autoren bei diesen Patienten gefundener Mangel an Faktor VIII erwies sich von der Blutungszeit unabhängig.

Die Autoren vermuten in einer Unterfraktion der Cohn's Fraktion I einen "Anti-bleeding-Faktor" und sind der Meinung, die Blutungszeit könne, ohne von einem bekannten Gerinnungsfaktor gestört zu sein, durch ein plasmatisches System bezw. einen Antiblutungsfaktor im Plasma kontrolliert werden.

4. Angewandte eigene Methode und beobachtete Fälle.

Zur Untersuchung der Blutungszeit entschloß ich mich, die Methode von ROSKAM ⁴⁴⁾ anzuwenden, und zwar in der Art, wie sie für klinische Zwecke modifiziert und von SCHULTZ als "akoagulatorische Blutungszeit" bezeichnet wurde. Nachdem ich nicht nur Versuche mit gerinnungshemmenden Lösungen vornahm, sondern gleichzeitig auch eine praktische, von spezifisch verwendbaren Lösungen unabhängige Methode herausarbeiten wollte, fand ich die Benennung "Tauchmethode" passender, weil nicht bewiesen ist, inwieweit die Akoagulation wirklich stattfindet.

Die Technik dieser "Tauchmethode" ist folgende: Nachdem das Ohr läppchen oder die Fingerbeere mit Alkohol desinfiziert und mit der zu verwendenden Tauchflüssigkeit benetzt wurde, setzt man mit einer FRANCKE'schen Nadel, deren Messer auf 3 mm eingestellt ist, eine Wunde. Sofort nach dem Einstich wird die Einstichstelle in einen ungefähr 5 cm hohen und 3 cm breiten Becher getaucht, sodaß die Wunde möglichst tief in der Tauchflüssigkeit liegt. Aus der Wunde fließt dann kontinuierlich ein Blutfaden, der langsam schwächer wird, um dann plötzlich abzureißen. Mit einer Stoppuhr wird die Zeit der Blutung vom Augenblick des Einstichs bis zum Abreißen des Blutfadens bestimmt, wobei die Blutung mindestens 5 sec lang bestanden haben soll.

Die Versuche wurden bei Zimmertemperatur (20-22° C) durchgeführt, was auch der Temperatur der angewandten Flüssigkeiten gleichkam. Um vergleichbare Werte zu erhalten, wurden jedesmal mit mindestens zwei Tauchflüssigkeiten nacheinander Versuche vorgenommen. Als Ausgangsbasis dienten die verglichenen Blutungszeiten DUKE/Sequestrene.

Soweit möglich, wurden andere, die Blutungszeit beeinflussende Faktoren zur Kontrolle nachgeprüft, um einen Einblick in das Blutstillungsvermögen des Patienten und eine Vergleichsmöglichkeit zu bekommen.

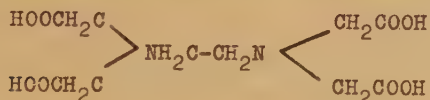
So wurden z. B. folgende Faktoren nachgeprüft:

Prothrombinzeit (Pt), Serum-Thrombokinas-Faktoren-Aktivität (STF-Akt.), RR, Rumpel-Leede-Stauungsversuch (RL), Blutgerinnungszeit, Thrombozyten, TEG, Venendruck u.a.

Als Tauchflüssigkeiten wurden folgende Lösungen verwendet: Sequestrene 1%ig und 0,1%ig, Aqua bidest., NaOxal 1%ig, Heparin 0,005%ig, Adrenalin 13 mg %ig in Aqua bidest., physiolog.NaCl, Physiol.Ringer-Lösung.

Da bei diesen Versuchen Sequestrene (Squ.) oft als Tauchflüssigkeit verwandt wurde, sollte die Beeinflussung von Squ. auf die Blutungszeitbestimmung bei dieser Methode ermittelt werden. Nachfolgend wird daher auf diese Substanz näher eingegangen.

a) Sequestrene - Ethylendiaminotetraacetat (Squ.)⁴⁵⁾



Sequestrene ist eine farblose, kristalline Verbindung, sie ist geruchlos und geschmacklos. Es handelt sich um eine tetrabasische Säure, die mit Erdalkali und schweren Metallen Salze bildet, welche keine Proteine präzipitieren.

Für meine Versuche benutzte ich Dinatrium- und Tetranatrium-Salze, entsprechend gelöst und verdünnt in phys.NaCl und neutralisiert bis etwa pH-7, um etwaige saure oder basische Beeinflussung der Blutungszeit auszuschalten.

Interessant ist dabei, daß die Verbindung Dinatriummonokalziumsalz von Sequ. nicht die charakteristischen Merkmale des Ca++ zeigt. Sie gibt keine Niederschläge mit Phosphaten, Karbonaten oder sogar Oxalaten, welche normalerweise beim Vorhandensein geringster Spuren von Ca++ einen Niederschlag geben. Squ.tetranatrium löst im Gegenteil schwerlösliche Salze, z.B. Kalziumstearate oder Kalziumoxalate, in alkalischer Lösung.

Diese Tatsache zeigt, daß Kalzium mit Squ. eine lösliche Verbindung bildet, in welcher das Kalzium nicht ionisiert ist. In Wirklichkeit ist das Kalzium in dieser Verbindung Teil eines Komplex-Anions und damit so sicher verbunden, daß es keine charakteristischen Kationenmerkmale mehr zeigt (Komplexsalzbildung). Das Kalzium wird nicht physikalisch der Lösung entzogen, es bleibt in ihr enthalten, wird aber durch Squ. inaktiviert und deionisiert.

Auch wurde festgestellt, daß Squ. eine Antithrombinwirkung auf Bovin-Plasma ausübt, das man vorher mit Magnesiumsulfat oder Oxalat behandelt hat. Auf die Prothrombinzeit *in vivo* hat es jedoch keinen Einfluß.

Squ. zeigt einen "Inhibitor-Effekt" gegenüber Ferritin und ionisiertem Eisen, die beide als Depressoren für präkapilläre Sphinkterempfindlichkeit gegenüber Epinephrinen wirken.

Durch Squ. wird die Agglutinations-, Evolutions- und Adhäsionstendenz der Blutplättchen vermindert. Ferner verhindert Squ. die Koagulation des Blutes (*in vitro*) durch die Verbindung mit Ca^{++} (1 mg/l ccm Blut). Es scheint eine Antithrombin-Aktivität und einen leichten Antiprothrombin-Effekt zu besitzen. Nach MARX ⁴⁶⁾ zeigt Squ. eine Polymerisationshemmung und übt eine Wirkung auf Fibrinogen (*in vitro*) im Sinne einer Verlängerung der Koagulationszeit nach Einwirkung von Thrombin aus.

Nach ZUCKER ⁴⁷⁾ soll Squ. zerstörend auf den Faktor V wirken, was jedoch nach MARX ⁴⁶⁾ auszuschließen ist.

Die Überführung von Prothrombin in Thrombin wird durch Squ. gestört, evtl. auch die Thrombin-Fibrinogen-Reaktion. Wahrscheinlich findet auch eine leichte Reaktion zwischen Fibrinogen und Squ. statt.

b) Untersuchte Fälle.

1. Sch.E. 16 wbl.

Schönlein-Henoch, symptomat. Hämophilie A+B (Biggs-Test)
Sommer 1955 Purpura am Bein, 6 Wch. lang
Dez. 1955 Purpura am Oberschenkel u. Magenschmerzen
März 1956 Purpura am Arm, Gelenke, Febr.-Mai, Doppelsehen.

RR 120/70, RL Ø, Pt Index 96	<u>Blutungszeiten</u>	
Lee-White: pathol. (12')	Duke	135"
Ser. Pt-Zeit: grenzwertig,	Squ.	229"
BKS 6/9, Faktor VIII -pathol. niedrig	Aqua	105"
Thromb. 321 000 STF-Akt.: erniedrigt	Adren.	117"
TEG r = 11" k ₁ = 7' m _c = 124		

Befund: normale Blutungszeiten bei
pathol.: Lee-White, F.VIII, STF-Akt.,

2. St.Ph. 43 männl.

Hämophilie B, Großmutter Epistaxis, Pat. 1934 Abszeß,
Blutungen, z.Zt. Zahn, Schnittblutungen

RR 120/95, RL Ø, Pt Index 90	<u>Blutungszeiten</u>	
Serum Pt normal, Lee-White 9' (normal)	Duke	115"
Faktor VIII: normal (Biggs-Test)	Squ.	215"
Faktor IX: pathol.	Aqua	100" 160"
	Adren.	95"

Befund: normale Blutungszeiten bei
pathol. Faktor IX

3. K.J. 65 männl.

Hämophilie B, Bluterguß im Kniegelenk, Petechien a.d. Beinen,
Ichthyosis (sehr viele Schuppen am Ohr läppchen, möglicher
Grund für verkürzte Blutungszeit Schuppen in Wunde).

RR 120/70, RL +, Pt. Index 90,	<u>Blutungszeiten</u>	
Lee-White: 8-9' normal, Serum Pt normal	Duke	90"
STF-Akt. pathol. (51%),	Squ.	115"
Faktor VIII: normal, Thromboz.: 167 000	NaOxal.	75"

Befund: normale Blutungszeiten bei
pathol. RL, STF-Akt.

4. B.J. 24 männl.

Hämophilie A (Biggs-Test noch ausstehend), Gelenkblutungen,
Bein versteift wegen Bluterguß, 1 Finger elektrokoaguliert
wegen Bluterguß, z.Zt. Unfall-Hämatom lk. Hand, Darmblutungen
mit 5 Jahren, Mutter o.B.

RR 115/70, RL +	<u>Blutungszeiten</u>	
Lee-White: 1-1 1/4 Std.	Duke 170", Nachblutg. i. Aqua	45"
(pathol)	Squ. 195" "	" 1"
Pt 12,5"	Aqua 225" starke Nachblutg.	
	Bl.Zt. Venostasis 40 mm/Hg	
	Fingerb. Aqua 240", bei Erhöhung	
	n. Blt. Stillstand	
	auf 80 mm/Hg keine Nachblutung.	

Befund: Bl.-Zt. Aqua minimal verlängert, sonst normale Zt.
pathol.: Nachblutungen. Bl.Zt. unter Venostasis.
Lee-White-Test grob pathol.

5. F.R. 46 männl. (Vater der Familie)

Hämophilie B (?) + Hodgkin. Gegen die Diagnose Hämophilie spricht, daß eine direkte Vererbung vom Vater auf den Sohn vorliegt. Gegen eine Angiohämophilie spricht, daß die Bl.-Zeiten von Sohn u. Tochter des Pat. normal sind. Denkmöglichkeit: Mutter Hämoph. Anlageträgerin oder Anlage beim Sohn neu entstanden od. andere Form v. Serum-Thrombokinase Faktor Minderaktivität (nähere Untersuchungen noch vorgesehen). Mutter hatte Blutungsneigung. Bei dem Pat. als Kind nach Zahnextr. Epistaxis, lange Blutungen. Z. Zt. Lymphogranulomatose, steht unter Bestrahlungstherapie. Pat. hat 5 Kinder; 2 zeigen Epistaxis u. Blutungen nach Zahnextr.

RR 100/70; RL Ø; Pt Ind. 100; Pt 14 "	<u>Blutungszeiten</u>
Lee-White: pathol. (22-23')	Squ. 635"
Ser. Pt normal; Faktor VIII o.B.	Aqua 468"
STF-Akt. pathol., Thrombozyten 138 000	
TEG: r = 20' (pathol.), $k_1 = 5'$, $m_E = 63$ (pathol.)	

Befund: Bl.Zt. verlängert; pathol.: Lee-White, STF-Akt., TEG

6. F.E. 24 männl. (Sohn)

Hämophilie B, Epistaxis - Zahnextraktionsblutungen

RR 110/75; RL Ø; Pt Ind. 90, Pt 13,5"	<u>Blutungszeiten</u>
Lee-White: pathol. (13'-14')	Squ. 205"
Serum Pt normal; Faktor VIII normal	Aqua 168"
STF-Akt. pathol.	

Befund: Normale Blutungszeiten bei pathol. Lee-White u. STF-Aktiv.

7. F.El. 20 wbl. (Tochter)

Epistaxis, Zahnextr.-Blutungen, Periode 3-4 Tage

RR 110/60; RL Ø; Pt. Index 100	<u>Blutungszeiten</u>
Lee-White normal; Serum Pt normal	Squ. 140"
TEG: r = 11,5'; $k_1 = 8'$; $m_E = 113'$ (pathol.)	Aqua 117"

Befund: Blutungszeiten normal bei pathol. TEG

8. F.F. 48 männl. (Bruder v.R.)

RR 125/75; RL Ø	<u>Blutungszeiten</u>
Pt Index 100	Squ. 118"
Lee-White: normal (10 1/4' Grenzwert)	Aqua 105"

Befund: o.B.

9. B.H. 57 männl.

Hämophilie A, nach Zahnextr. starke Blutungen, blaue Flecken.

RR 135/85; RL +; Pt Ind. 95; Pt Zt. 13"

Lee-White: normal; Serum Pt: normal

STF-Aktiv.: normal; Faktor VIII: pathol. Blutungszeiten

Faktor VIII: pathol. Aqua: 295"

TEG: r = 20' (pathol.) Squ.: 180" + Nachbltg. 198"-378"

" k₁ = 112' (pathol.) (link.Ohr)

Squ.: 400" (rechtes Ohr)

Befund: Verlängerte Blutungszeiten mit Nachblutungen bei pathol. RL, Faktor VIII u. TEG.

10. E.W. 14 männl.

Hämophilie B, Angiohämophilie B (?) Nach Mandelextr. starke Blutungen. Nähere Angaben über die Familie nicht zu erlangen.

RR 110/70; RL Ø; Pt Ind. 90; Pt.Zt.13,8"

Lee-White: pathol. (11,5')

Blutungszeiten
Aqua 250"

STF-Akt.: pathol. (35%); Faktor VIII normal Squ. 275"

Serum Pt: normal; TEG: r=10'; k₁=6'; m_E = 117'

Befund: Verlängerte Blutungszeiten bei pathol. Lee-White, STF-Akt.;

11. O.B. 31 wbl.

Hämophilie A - Anlageträgerin

Blutungszeiten

RR 120/85; RL +;

Faktor VIII: pathol.

Duke 109"

Squ. 165"

Hepar. 185"

Befund: Normale Blutungszeiten bei pathol. RL u. Faktor VIII

12. N.N. 20 wbl.

Hämophilie B

Blutungszeiten

STF-Aktiv.: pathol.

Duke 88"

Squ. 132"

Hepar. 256"

Befund: Normale Bl. Zeiten bei pathol. STF-Aktiv.

13. T.F. 25 wbl.

Komb.Hämophilie (Biggstest), Epistaxis, Hautblutungen, Splenektomie 1943

RR 120/80; Lee-White normal (10'); Blutungszeiten

Pt Zt. 12-12,3"; Thrombz. 48 000

TEG normal; Ser. Pt normal

Faktor VIII pathol. (Biggstest)

Duke 67"

Squ.: 99"

Hepar. 115"

Befund: Normale Bl.-Zeiten bei pathol. Biggstest

14. G.H. 12 männl.

Milde Hämophile B?, Blutungsdiathese, Retinitis,
Augenhintergrundsblutungen.

RR 115/65; RL Ø; Thrombz.: 190 000;

Pt Zt. normal; Faktor VIII normal

STF-Akt.: grenzwertig

TEG: r = 16' (pathol.); $k_1=9,5'$ (pathol.)

$m\epsilon$ = normal

Blutungszeiten

Duke 210"

Squ. 263"

Hepar. 287"

Befund: Maximale grenzwertige Bl.-Zeiten bei pathol. TEG.

15. E.H. 14 wbl.

Hämophilie A+B? Epistaxis, Periode 7-8 Tage, stark.

RR 100/60; RL Ø; Pt Ind.100; Ser.Pt normal;

STR-Aktiv. pathol. (39%)

Faktor VIII: pathol. (48%) Biggstest

Blutungszeiten

Duke 295"

Squ. 300"

Befund: Bl. Zeiten verlängert bei pathol. STF-Aktiv. u. Biggstest.

16. B.E. 26 wbl.

Hämophilie B (Faktor X-Mangel?)

RR 120/75; RL Ø; Pt Zt.14-14,3";

Ser.Pt normal; Lee-White: pathol. (11'-12')

STF-Aktiv.: pathol. (45%)

Blutungszeiten

Aqua 130"

Squ. 155"

Befund: normale Bl. Zeiten bei pathol. Lee-White u. STF-Aktiv.

17. A.H. 24 wbl.

Hämophilie B (Anlage?), starke Periode, blaue Flecken.

RR 110/70; RL Ø; Pt Zt.13,8"; Ser. Pt normal;

Tz. Metamorphogramm normal; Faktor VIII normal

Lee-White: pathol. (13-15')

STF-Aktiv.: pathol. (50%).

Blutungszt.

Aqua 325"

Squ. 485" leichte Nachbltg.

Befund: Bl. Zeiten verlängert, Nachblutung,
pathol.: Lee-White, STF-Aktiv.

18. H.W. 77 männl.

Hämophilie A (vaskuläre Hämophilie mit verlängerter
Blutungszeit), Zahnblutungen.

RR 145/80; RL +; Tz.: 184 000; Pt Zt.12,3"

Ser.Pt normal; Lee-White: pathol. (11-15')

Faktor VIII pathol.;

TEG: r=15 (pathol.); $k_1=10$ (pathol.)

$m\epsilon$ = normal

Blutungszeit

Aqua 510"

Befund: Verlängerte Blutungszeit bei
pathol. Lee-White, Faktor VIII, TEG, RL+.

19. L. männl. Angiohämophilie A ?

Vater u. Mutter Bluter, Pat. Epistaxis Schnittblutungen

Pt Zt.: 14,5"; Lee-White pathol. (11,5-12,5')

Ser. Pt normal; STF-Aktiv. normal; Blutungszeiten: Duke 330"

Faktor VIII: pathol. (Biggs-Test) Squ. 435"

Befund: Verlängerte Bl. Zeiten bei
pathol. Lee-White, Biggs-Test.

20. Dr. G. männl. (Vetter eines Hämophilie A-Pat.) o.B. (gesund)

Lee-White normal; Pt Zt. 12,7"; TEG normal; Blutungszeit

Serum Pt normal; Faktor VIII normal, Squ. 175"

STF-Akt. normal. Befund: o.B.

21. Sch. H. 29 wbl.

Nach Diagnose M. Werlhof, Milzexstirp., Rheumatismus inter.;
Mitralstenose, Gelenkblutungen nach Infusionen, Hämatoeme

RR 120/90; RL +; Pt Ind. 75; Blutungszeiten

Tz. 280 000 Duke 130"

Befund: Normale Bl. Zeiten bei RL+.. Squ. 160"

22. K.G. 42 wbl.

Morbus Werlhof; 1946 Milzexstirp.; Pat. hat 2 Kinder, nach
zweiter Geburt blaue Flecken am Körper. Immer starke Menor-
rhagien. Nach Zahnextr. lange geblutet. Tochter blaue
Flecken u. lange Periode (1 Woche), Tante auch blaue Flecken.
1946 Diagn. Morb. Werlhof. Seit Milzexstirp. Blutungen u. blaue
Flecken nachgelassen; z.Zt. vor Nierensenkungsoperation zur
Kontrolle überwiesen.

RR 100/65; RL Ø; Tz. 100 000.

Blutungszeiten

40 mm Hg Venostasis

Duke: 195"

Squ.: 200" -----187" nach Erhöhung d. Druckes auf
80 mmHg minimale Nachblutungen

Befund: Normale Blutungszeiten, unter 40 mmHg Venostasis
minimal verkürzt, bei Erhöhung d. Druckes auf 80 mmHg
minimale Nachblutung.

23. I.L. 17 wbl.

Thrombopathie Typ Naegeli, Nasenbluten, blaue Flecken,
Schnittblutungen, n. Zahnextr. Blutungen, Menorrhagien.

RR 100/65; RL +; Plasma Pt 14"; Serum Pt 20"; Lee-White norm.

TEG: r=8"; k₁=7"; m₂=122-155" Tz. 270 000; Durchschnittsgröße

Agglutinogramm: schwere Agglut.-Störung 2,9 µ Adhäsion fehlend

Retraktion: 2 Std. 49 Min. (Retraktionsmeter normal)

" nach Aggeler: pathol. (34% Thrombinflüssigkeitsgeh.

Blutungszeit: Squ. nach 25' statt b. norm. Blut 20 %)
mit Thrombinpuder gestillt.

Befund: Blutungszeit abnorm lang. Bei obengen. pathol. Befund.

24. St. 10 männl.

Thrombopath. Willebrand-Jürgens

RR 100/60; RL Ø;

Faktor VIII u. STF-Akt.: normal (Biggstest) Blutungszeiten Duke 453"

Befund: Verlängerte Blutungszeiten Squ. 502"

25. St.H. Schwester v. St.
o.B.; alles normal

Blutungszeit: Squ. 155"

Befund: o.B.

26. Sch.O. 30 wbl.

Thrombopathie Willebrand-Jürgens (splenektomiert)

Blaue Flecken am Arm

Blutungszeiten

Befund: Verlängerte Blutungszeiten Aqua 225"

Squ. 297"

27. S. Th. 43 wbl.

Morbus Osler: Teleangiectasien: Zunge, Augenlid, Lippe,
Ohr, Finger.

RR 135/90; RL Ø; Pt Zt. 13"

Lee-White; normal; STF-Aktiv.: normal Blutungszeiten

TEG: normal; Ery: 5,6 Mil.

Gerinnungszeit: normal

Aqua 188"

Squ. 255"

Befund: Normale Blutungszeiten,

bei direktem Stich in

einer Teleang. verlängert.

beim Stich direkt
in Teleangiectase:
12 min

28. W.J. 43 weibl.

Morbus Osler: Teleangiectasien: Zunge, Lippe.

RR 130/80; RL +; Lee-White; normal (8') Blutungszeiten

Pt Zt.: normal (14").

Aqua 184"

Squ. 220"

Befund: normale Bl.-Zeiten, RL + .

29. Sp.A. 25 wbl.

Thrombophlebitis nach Appendizitis Markumar.

Therapie-Überdosierung. Folge: Zahn-u. Nasenbluten

5.7.56 Lee-White: pathol. (32') (normal 6'-10')

Pt Zt. 31" (normal 12"-14") TEG: r=32 (pathol.)

Tz. 156 000; Adhäsion 4 %

k₁=22' (pathol.)

Pt Ind. 31; Faktor VII pathol.

m₁=34'

6.7.56 Pt Zeit 18,5"; Faktor VII 68%

7.7.56 Bltg.-Zeiten 40 mm Hg Venostasis

Aqua 171"

149"

Squ. 227"

225" nach Erhöhg. d. Drucks auf 80 mmHg
starke Nachblutung; Aqua 94"

Sequ 90"

9.7.56 Faktor VII normal

Pt Zeit 17"

Befund: Mit Normalisierg. d. Zustands wieder normale Bl.Zt.,
obwohl b. Erhöhg. d. Venost.-Drucks auf 80 mm Hg
starke Nachblutungen.

30. K.H. 22 männl. Thrombopenia allergica

Allergische Überempfindlichkeiterscheinung nach Überdosierung schmerzstillender Tabletten.

Zahnextr. am 27.5.56, Blutung 1 Tag lang.

28.5.56 RR 150/110; RL Ø; Pt Ind. 100; Tz. 138 000
Leuko 2850; Geringg.-Zt. 7,5'; Serum Pt normal
Blutungszeiten: Duke 482"
Squ. 535"

Befund: Blutungszeiten stark verlängert

29.5.56 Tz. 181 000; Leuko 6350; RL Ø
1.6.56 RR 140/80; RL Ø; Tz. 185 000; Leuko 5100.

Blutungszeiten: Duke 151"
Squ. 194"
NaOxal. 250"

Befund: Mit Normalisierung d. Blutbefundes auch Normalisierung der Blutungszeiten.

31. Kr.S. 27 weibl.

Blutungen nach Geburt, immer starke Periode (7 Tage)

RR 100/80; RL +; Pt-Zt. 13,2"-13,6"

Serum Pt normal; Lee-White normal(9,5') Blutungszeiten

Befund: normale Blt.-Zeiten bei
RL + Duke 180"
Aqua 168"
Squ. 217"

32. Gö.I. 27 weibl. (Schwester v. Nr. 31)

Pt-Zt. 13,8"; Serum Pt normal;

Lee-White: normal; STF-Aktiv. normal;

Faktor VIII (Biggs-Test): normal

Blutungszeiten
Duke 135"
Aqua 115"

Befund: normale Blutungszeiten. o.B.

33. Sch.A. 41 weibl. Morbus Werlhof?

RR 140/90; RL +; Tz. 130 000

Pt-Zt. 13" (normal); STF-Aktiv: normal Duke 207"

Befund: Maximale Bl.-Zeiten noch
grenzwertig bei pathol. Nachblutung, RL+. leichte Nachbltg.
Squ. 240"

34. W.L. 11 weibl. nicht sicher

Epistaxis Häm. Diathese

RR 110/65; RL +; Tz. 192000; Pt-Zt. 13,8"; Blutungszeit
Lee-White pathol. (11'); Faktor VIII normal Aqua 176"

Serum Pt: Grenzwert.; STF-Aktiv.: grenzwertig

Befund: Normale Blutungszeit bei pathol. Lee-White u. RL +.

35. R.L. 60 männl. wahrscheinl. konstit. Faktor X-Mangel

Nasenbluten, blaue Flecken

RR 170/90; RL +; Tz. 216000; Pt Ind. 90;

Ser. Pt normal; Lee-White normal;

Faktor VIII: normal; Faktor X: Mangel (66%)

Befund: Normale Bl.-Zeiten bei Faktor X-Mangel, RL +.

Blutungszeiten
Aqua 197"
Squ. 205"

36. St.A. 59 weibl. Schnittblutungen, Hämangiom

RR 150/90; RL +; Pt Ind. 95; Pt-Zt. 13,2"	<u>Blutungszeiten</u>
Lee-White: grenzw.; Serum Pt: grenzw.	Aqua 240"
Faktor VIII normal; STF-Aktiv.pathol.(46%)	Squ. 258"
TEG: r=10'; k ₁ =8' (normal); m _g = 56'	

Befund: Verlängerte Blutungszeiten, Grenzwerte bei pathol. STF-Aktiv. u. RL +.

37. Sch. M. 54 weibl.

Unklare Häm.-Diathese mit erfaßter Kapillar-Fragilität u. verlängerter Blutungszeit. Epistaxis, stets starke und lange Periode gehabt.

RR 110/80; RL +; Pt-Zt.normal;	<u>Blutungszeiten</u>
Lee-White normal; Serum Pt normal.	Aqua 250"
<u>Befund:</u> Verlängerte Blutungszeiten, RL +.	Squ. 310"

38. H.R. 23 weibl. Parodontose, sonst o.B.

RR 85/70; Pt-Zt.: normal; Serum Pt: normal	<u>Blutungszeiten</u>
Lee-White: normal (9,5')	Aqua 135"

<u>Befund:</u> Normale Blutungszeit, sonst o.B.	Squ. 163"
---	-----------

39. Fr.Fr. 42 weibl. Osteomyeloreticulose, Epistaxis

RR 120/80; Tz.: 231 000.	<u>Blutungszeiten</u>
<u>Befund:</u> Minimal verlängerte Blutungszeiten.	Duke 219"
	Squ. 274"(Ohr)/231" Fingerb.
	NaOxal 257"

40. K.M. 44 weibl. Schwangerschaft Epistaxis

<u>Befund:</u> normale Blutungszeiten	<u>Blutungszeiten:</u> Aqua 205"
	Sequ. 215"

41. I.L. weibl. blaue Flecken am Bein, auch b.d. Mutter.

RR 125/80; RL +; Tz. 187 680	<u>Blutungszeiten:</u> Aqua 275"
<u>Befund:</u> verlängerte Blutungszeiten, RL+.	Squ. 285"

42. G.E. 45 weibl. Cholezysto-Hepatopathie, Cholelithiasis

Blaue Flecken, Menorrhagien 10 Tage, Zahnextr.Blutungen, nach Kaiserschnitt starke Blutungen.

RR 100/70; RL Ø; Pt Ind.90; Pt-Zt.14"	<u>Blutungszeiten</u>
Lee-White normal; Serum Pt normal;	Duke 177"
STF-Aktiv. pathol. (56%); Tz.157 000;	Aqua 205"
TEG: r=12; k ₁ =10' (pathol.)	Squ. 245"
m _g 124', ¹ (pathol.)	Adren. 140"

Befund: normale Bl.-Zeiten (Grenzwert) bei pathol.STF-Aktiv. u.TEG.

43. Tr.H. 62 weibl.

Cholämische Blutungen, mech.Ikterus (60 Steine b.Operation)

Pt Ind.: 28 (-17); Tz. 74 000;

STF-Aktiv.: grob pathol. (12%).

Blutungszeit:

Squ.: 15 Min.

Befund: stark verläng.Bl.-Zeit bei

pathol.Pt-Zt. u. STF-Aktiv. - Thrombopenie.

44. H.K. 40 weibl.

Seit 1950 Leberschaden (Takata +), Menorrhagien seit 3,5 Jh.;
blaue Flecken.

Blutungszeiten

RR 125/75; RL +; Pt-Zt. 13,5";

Lee-White: pathol.; STF-Aktiv.: normal

Aqua 160"

Serum Pt: normal; Faktor VIII: normal

Squ. 260"

Befund: Blutungs-Zt.Aqua normal, Squ. Grenzwert, bei

pathol.Lee-White,RL +.

45. H.A. 60 weibl. Hepatomegalie, Polyzzythämie.

RR 150/90; RL +;

Tz. 80 000

Blutungszeiten:

Duke 120"

Squ. 175"

Befund: normale Blutungszeiten bei Thrombopenie, RL +.

46. D.R. 15 weibl. kleinzelliger Lebertumor

RR 130/105; RL Ø;

Pt Ind.90;Tz. 140 000

Blutungszeiten

Aqua 12 min

Befund: stark verlängerte

Squ. 15 min

Blutungszeiten

47. E.K. 56 weibl. Tabes dorsalis

RR 160/90; RL +;

Pt Ind. 90; Tz. 626 000

Blutungszeiten

Duke 90"

Squ. 115"

Befund: normale Bl.-Zeiten, RL +.

48. E.M. 20 weibl. Hodgkin

RR 110/70; RL Ø;

Pt Ind.95; Tz. 204 240

Blutungszeiten

Squ. 160" Dig., 85"Dig.; 210"Ohr.

Duke 135"

Befund: Normale Bltgs.-Zeiten

Aqua 52" Dig.

Adren.53" Dig.

49. R.E. 16 weibl.

Ulcus ventriculi

RR 120/80; RL Ø; Pt Ind.90;

Tz. 208 000

Blutungszeiten

Duke 120"

Squ. Ohr 186", Dig. 170"

Aqua 101" Dig.

Adren. 123" Dig.

Befund: normale Blutungs-
zeiten, sonst o.B.

NaOxal. 162" Dig.

50. Fl.A. 22 weibl. Ulcus ventriculi
RR 120/80; RL Ø Blutungszeiten
Aqua 205"
Ringer 155"
Befund: normale Blutungszeiten, sonst o.B.
-
51. K.Ch. 35 weibl. Chron.Gastritis
RR 110/75; RL Ø Blutungszeiten
Aqua 210"
Ringer 195"
Befund: normale Blutungszeiten maximal
sonst o.B.
-
52. St.R. 29 männl. Cornea Tumor, keine sichere Bltgs-Diagn.
Pt-Zt.14,2", Serum Pt: Grenzwert Blutungszeiten
Lee-White: normal; STF-Aktiv. normal Duke 158"
Faktor VIII normal Squ. 215"
NaOxal. 205"
Befund: normale Blt.-Zeiten, o.B.
-
53. B.K. 72 weibl. chron.myel.Leukämie
RR 140/90; RL Ø; Tz.175 000 Blutungszeiten: Duke 110"
Squ. 130"
Befund: Normale Blutungszeiten, o.B.
-
54. R.R. 54 weibl. Dickdarm Ca
RR 130/90 Blutungszeiten: Duke 119"
Squ. 162"
Hepar.157"
Befund: normale Blutungszeiten.
-
55. J.K. 49 weibl. Osteomyeosklerose
RR 130/80 Blutungszeiten 40 mm Hg Venost.
Aqua 85" 111"
Squ. 138" 176", Nachbltg.bei Erhöhung
Befund: Normale Blutungszeiten, d. Drucks auf 80 mmHg
bei 80 mm Hg Nachblutung.
-
56. F.F. 42 weibl. Behandelte Osteomyeosklerose
RR 110/65 Blutungszeiten 40 mm Hg Venost.
Aqua 98" 119"
Squ. 131" 148"
Befund: Normale Blutungszeiten
-
57. H.M. 49 weibl. Herzinsuffizienz, Leberstauung
Venendruck 205 mm Wasser (normal 100-120 Wasser)
RR 135/95; RL +; Pt Ind. 64 Blutungszeiten: Duke 247"
Squ. 311"
Befund: Verlängerte Bltg.-Zeiten bei
erhöhtem Venendruck, RL +.

58. Z.K. 65 weibl. Herzinsuff., Extrasystolen
 Venendruck: 115 mm Wasser
 RR 150/90; RL +; Pt Ind. 58;
 Tz. 210 560
Befund: Normale Blutungszeiten, RL +.
- Blutungszeiten
 Squ. 165"/180 Dig, Ohr 140"
 Duke 130"/120"
 Aqua 85" Dig.
 Adren. 125" starke Blutg.
 NaOxal. 151" Dig.
-
59. L.A. 55 weibl. Herzinsuff., Arthritis
 Venendruck 110 mm Wasser
 RR 165/90; Tz. 113 500, Pt Ind. 90
Befund: normale Blutungszeiten
- Blutungszeiten
 Duke 114"
 Aqua 91"/75"
 Squ. 128"/138"
 Adren. 123"
-
60. J.B. 73 weibl. Herzinsuff.
 Venendruck 185 mm Wasser
 RR 185/95; RL +; Pt Ind. 72.
Befund: normale Blutungszeiten, erhöhter Venendruck
- Blutungszeiten
 Duke 165"
 Aqua 165"/140"
 Squ. 213"
 Adren. 150"
-
61. W.M. 60 weibl. Herzinsuff., Varizen-Beine
 RR 185/105; Cholesterin 250/195
Befund: normale Blutungszeiten
- Blutungszeiten: Duke 128"
 Squ. 191"
 NaOxal. 125"
-
62. L.A. 46 weibl. Herzinsuff.
 RR 160/85
Befund: normale Blutungszeiten, Nachblutung bei 80 mm Hg Venost.
- Blutungszeiten 40 mm Hg Venost.
 Duke 138"
 Squ. 157"/116" 130" Bei Erhöhung des Druckes
 Aqua - 72" 123" auf 80 mm Hg Nachblutung
 Hepar. 238"
-
63. L.Th. 80 weibl. Myodegeneratio cordis
 RR 150/85
Befund: normale Blutungszeiten
- Blutungszeiten 40 mm Hg Venostasis
 Aqua 130" 106"
 Squ. 165" 133"
-
64. D. Th. 39 weibl. Herz-u. Kreislauf-Beschwerden
 RR 135/90; RL +; Pt Ind. 85; Befund: normale Blutungszeiten, RL +.
- Blutungszeiten: Aqua 110"
 Squ. 125"
-
65. Sch.F. 26 weibl. Kreislaufbeschwerden
 RR 125/80;
Befund: normale Blutungszeiten
- Blutungszeiten: Aqua 190"
 Ringer 155"

66. B. 50 weibl. Herzinsuffizienz

RR 150/100

Blutungszeiten

Squ. 0,1 %	130"
Squ. 1 %	128"
Phys. NaCl	115"

Befund: normale Blutungszeiten

67. K. U. 37 weibl.

RR 130/85; RL Ø

Pt Ind.88; Tz.241 720

Cystitis

Blutungszeiten: Duke 70"
Squ. 90"

Befund: normale Blutungszeiten

68. K. I. 16 weibl.

Nephritis

Blutungszeiten: Duke 90"
Squ. 146"
Hepar 175"

Befund: Normale Blutungszeiten

69. T.E. 22 weibl.

Pyelitis

RR 110/65

Blutungszeiten: Squ. 0,1% 114"
Squ. 1% 120"
Phys. NaCl 80"

Befund: Normale Blutungszeiten

70. N 24 weibl.

Cystopyelitis

RR 120/70

Blutungszeiten: Squ. 0,1% 225"
Squ. 1% 218"
Phys. NaCl 200"

Befund: Normale Blutungszeiten

71. G.Ch. 20 weibl.

Chron. Nephritis

RR 150/90

Blutungszeiten: Squ. 0,1% 190"
Squ. 1% 198"
Phys. NaCl 180"

Befund: Normale Blutungszeiten

72. G. K. 22 weibl.

Hyperemesis gravid.

RR 125/70; RL Ø;

Blutungszeiten: Duke 98"
Squ. 134"
Hepar. 146"

Befund: Normale Blutungszeiten

73. M. M. 42 weibl. Thrombophlebitis

RR 130/80; RL Ø; Tz. 120 000;

Pt Ind. 26 (Markumar Therapie)

Blutungszeiten: Duke 123"
Aqua /80"
Squ. 160"/130"
Adren /90"

Befund: Normale Blutungszeiten

74. K. M. 63 weibl.

Arteriosklerose

RR 135/90

Blutungszeiten: Duke 156"/105"
Squ. 168"/155"
NaOxal /241"

Befund: Normale Blutungszeiten

75. M. F. 51 weibl.

Arteriosklerose

RR 160/90; RL +

Tz. 294 800

Blutungszeit

Duke 138"

Befund: Normale Blutungszt.

76. W. C. 76 weibl. Arteriosklerose, Bl.-Zeiten: Duke 125"
 RR 140/90; RL +; Pt Ind. 100; Aqua 90"
 Tz. 140 680 Squ. 241"
Befund: Normale Blutungszeiten, RL +. Adren.115"

77. H. H. 29 weibl. Behandelte perniziöse Anämie
 RR 130/80 Blutungszeiten: Duke 90"
Befund: Normale Blutungszeiten Squ. 151"
 NaOxal. 163"

78. St.Fr. 38 weibl. Asthma bronch.
 RR 120/95 Blutungszeiten 40 mm Hg Venost.
 Duke 114"
 Squ. 165"/135" --- 122"
Befund: Normale Aqua 87" --- 63"
 Blutungszeiten Hepar.217"

79. L. A. 50 weibl. Asthma bronch. Blutgs-Zt.: Aqua 185"
 RR 145/100 Ringer 177"
Befund: Normale Blutungszeiten

80. B. K. 20 weibl. Epilepsie
 RR 120/90; RL Ø Blutungszeiten: Duke 95"
 Squ. 141"
Befund: Normale Blutungszeiten NaOxal. 130"

81. W. F. 57 weibl. Trigeminus-Neuralgie
 RR 150/90; RL Ø Blutungszeiten 40 mm Hg Venost.
 Aqua 80" 88"
 Squ. 208" 139" Nach erhöhtem
Befund: Normale Blutungszeiten, Druck (80 mm Hg)
 Nachblutungen bei 80 mm Hg. Nachblutungen

82. St. M. 65 weibl. Neurasthenie
 RR 150/85 Blutungszeiten Venost. 40 mm Hg
 Aqua 88" 94"
 Squ. 177" 205" Nachblutungen bei
Befund: Normale Blutungszeiten, Erhöhg.d. Druckes
 Nachbl. bei 80 mm Hg. auf 80 mm Hg

83. H. E. 29 weibl. Hysterie
 RR 125/80 Blutungszeiten: Aqua 190"
Befund: Normale Blutungszeiten Ringer 195"

84. H. B. 55 weibl. Veget. Dystonie
 RR 115/80 Blutungszeiten
 Aqua 210"
Befund: Normale Blutungszeiten Ringer 178"
 (maximal)

85. M. D. 41 weibl. Ischias Blutungszeiten: Aqua 185"
RR 140/85 Ringer 195"
Befund: Normale Blutungszeiten

86. Sch. R. 29 weibl. Arthritis deform.
RR 105/65 Blutungszeiten Venost. 40 mm Hg
Aqua 89" 77"
Squ. 167" 123"
Befund: Normale Blutungszeiten

87. P. M. 63 weibl. Spondylarthrosis
RR 145/100 Blutungszeiten
Aqua 195"
Befund: Normale Blutungszeiten Ringer 180"

88. E. M. 55 weibl. Arthritis
RR 140/100 Blutungszeiten
Aqua 200"
Befund: Normale Blutungszeiten Ringer 150"

89. Sch. M. 50 weibl. Arthritis
RR 130/90 Blutungszeiten
Aqua 185"
Befund: Normale Blutungszeiten Ringer 167"

90. B. 47 weibl. Kyphoskoliose
RR 140/90 Blutungszeiten
Squ. 0,1% 182"
Befund: Normale Blutungszeiten Squ. 1% 191"
Phys. NaCl 160"

91. L. H. 16 weibl. Rheumatische Schmerzen
RR 120/90 Blutungszeiten 40 mm Hg Venost.
Squ. 242" 195"
Aqua 144" 110"
Duke 105"
Squ. 181"
Hepar. 184"
Befund: Normale Blutungszeiten

92. G. 33 weibl. o.B.
RR 110/85 Blutungszeiten: Duke 160"
Squ. 225"
Befund: Normale Blutungszeiten NaOxal. 240"

93. Bl. K. 44 weibl. o.B.

RR 120/90

Blutungszeiten: Squ. 0,1% 194"

Squ. 1% 200"

Befund: Normale Blutungszeiten

Phys.NaCl 160"

94. St. E. 46 weibl. o.B.

RR 120/60

Blutungszeiten: Squ. 0,1% 132"

Squ. 1% 138"

Phys.NaCl 116"

Befund: Normale Blutungszeiten

95. Pf. E. 33 weibl. o.B.

RR 130/90

Blutungszeiten

Squ. 118"

Befund: Normale Blutungszeiten

NaOxal 173"

96. St. E. 36 weibl. o.B.

Blutungszeiten

Aqua 200"

Squ. 240"

Befund: Normale Blutungszeiten

c) Auswertung der Normalwerte und vergleichende Bestimmungen
der Blutungszeiten.

Tabelle I

Ausgehend von der Blutungszeit Duke (Normalwert 3-3,5 min) wurde, um die Normalwerte der Blutungszeit bei Squ. festzustellen, bei 30 Pat. eine Vergleichsbestimmung durchgeführt.

<u>Nr.</u>	<u>Duke</u>	<u>Squ.</u>	<u>Diff.</u>	<u>Nr.</u>	<u>Duke</u>	<u>Squ.</u>	<u>Diff.</u>
49 R.E.	120"	170"	50"	48 E.M.	135"	160"	25"
21 Sch.H.	130	160	30	53 B.K.	110	130	20
58 Z.K.	130	165	35	45 H.A.	120	175	55
67 K.U.	70	90	20	47 E.K.	90	115	25
73 M.M.	123	160	37	2 St.Ph.	115	215	100
59 L.A.	114	128	14	1 Sch.E.	135	229	94
30 K.H.	151	194	43	42 G.E.	177	245	68
60 J.B.	165	213	48	76 W.G.	125	241	116
3 K.J.	90	115	25	4 B.J.	170	195	25
31 Kr.S.	180	217	37	52 St.R.	158	215	57
61 W.M.	128	191	63	77 H.H.	90	151	61
80 B.K.	95	141	46	92 G.	160	225	65
54 R.R.	119	162	43	74 K.M.	156	168	12
62 L.A.	138	157	19	68 K.I.	90	146	56
78 St.Fr.	114	165	51	72 G.K.	98	134	36

Ergebnis: Bl.-Zt.Squ. zeigte bei den aufeinander folgenden Blutungszeit-Bestimmungen unter den gleichen Bedingungen bei den gleichen Patienten eine Verlängerung gegenüber der Blutungszeit Duke. Nach Auswertung wurden folgende Zeiten festgestellt:

	<u>Bl.-Zt.Duke</u>	<u>Bl.-Zt.Squ.</u>
Minimalwert	70"	90"
Maximalwert	180"	245"
Mittelwert	127"	172"

Die Differenz der Mittelwerte Duke/Squ. = 45"

Tabelle II.

Um die Normalwerte der Blutungszeit bei Aqua bidest. festzustellen, wurde bei 30 Pat. eine Vergleichsbestimmung mit der jeweiligen normalen Blutungszeit Squ. durchgeführt.

<u>Nr.</u>	<u>Squ.</u>	<u>Aqua bid.</u>	<u>Diff.</u>	<u>Nr.</u>	<u>Squ.</u>	<u>Aqua bid.</u>	<u>Diff.</u>
81 W.F.	208"	80"	128"	91 L.H.	242"	144"	98"
78 St.Fr.	135	87	48	62 L.A.	116	72	44
82 St.M.	177	88	89	55 J.K.	138	85	53
63 L.Th.	165	130	35	56 F.F.	131	98	33
86 Sch.R.	167	89	78	29 Sp.A.	227	171	56
22 K.G.	200	135	65	49 R.E.	177	101	76
58 Z.K.	180	85	95	48 E.M.	85	52	33
2 St.Ph.	215	100	115	73 M.M.	130	85	45
59 L.A.	138	75	63	60 J.B.	213	140	73
1 Sch.E.	229	105	124	64 D.Th.	125	110	15
28 W.J.	220	184	36	35 R.L.	205	197	8
16 B.E.	155	130	25	31 Kr.S.	217	168	49
8 F.F.	118	105	13	7 F.El.	140	117	23
40 K.M.	215	205	10	96 St.E.	240	200	40
6 F.E.	205	168	63	38 H.R.	163	135	28

Ergebnis: Blutungszeit Sequestrene zeigte bei den aufeinander folgenden Blutungszeit-Bestimmungen unter den gleichen Bedingungen bei den gleichen Patienten eine Verlängerung gegenüber der Blutungszeit Aqua bidest.

Nach Auswertung wurden folgende Zeiten festgestellt:

	<u>Bl.-Zt.Squ.</u>	<u>Bl.-Zt.Aqua bid.</u>	
Minimalwert	85"	52"	
Maximalwert	242"	171"	
Mittelwert	175"	121"	Differenz der Mittelwerte
			Squ./Aqua bidest. = 55"

Tabelle III

Bei 15 Patienten wurden die Normalwerte der Blutungszeit Duke/Aqua bidest. verglichen und bestimmt.

Nr. Duke Aqua bid.

49 R.E.	120"	101"
48 E.M.	135	52
58 Z.K.	130	90
73 M.M.	123	85
2 St.Ph.	115	160
42 G.E.	177	205
59 L.A.	114	91
60 J.B.	165	140
1 Sch.E.	135	105
76 W.C.	125	90
91 L.H.	105	144
62 L.A.	138	72
78 St.Fr.	114	87
32 Gö.I.	135	115
31 Kr.S.	180	168

Ergebnis: Bl.-Zt. Aqua bid. zeigte eine minimale Verkürzung gegenüber der Bl.-Zt. Duke, in den mittleren Werten, wenn auch in den maximalen Werten eine minimale Verlängerung festzustellen war.

Auswertung: Duke/Aqua bid.

Minimalwert	105"	52"
Maximalwert	180"	205"
Mittelwert	134"	113"

Differenz der

Mittelwerte Duke > Aqua = 21"
Maximalwerte Duke < Aqua = 25"

Tabelle IV

Bei 10 Patienten wurden die Normalwerte der Blutungszeiten Duke/Squ./NaOxal verglichen und bestimmt.

<u>Nr.</u>	<u>Duke</u>	<u>Squ.</u>	<u>NaOxal</u>
92 G.A.	160"	225"	240"
3 K.J.	90"	115"	75"
74 K.M.	105	155	241
80 B.K.	95	141	130
30 K.H.	151	194	250

<u>Nr.</u>	<u>Duke</u>	<u>Squ.</u>	<u>NaOxal</u>
49 R.E.	120"	177"	162"
52 St.R.	158	215	205
77 H.H.	90	151	163
58 Z.K.	120	140	151
61 W.M.	128	191	125

Ergebnis: Bl.-Zt. Squ. zeigte bei den aufeinander folgenden Blutungszeit-Bestimmungen unter den gleichen Bedingungen bei den gleichen Patienten eine Verlängerung gegenüber der Bl.-Zt. Duke und eine minimale Verkürzung gegenüber der Bl.-Zt. NaOxal.

Auswertung: Bl.-Zeiten Duke Squ. NaOxal

Minimalwert:	90"	115"	75"
Maximalwert:	160"	225"	250"
Mittelwert:	122"	170"	174"

Differenz der Mittelwerte Duke < Squ. = 48"
Squ. < NaOxal = 4"

Tabelle V.

Bei 10 Patienten wurden die Normalwerte der Blutungszeiten Duke/Squ./Heparin bestimmt und verglichen.

Nr.		Duke	Squ.	Heparin	Nr.		Duke	Squ.	Heparin
12	N.N.	88"	132"	256"	11	o.B.	109"	165"	185"
13	T.F.	67	99	115	14	G.H.	210	263	287
54	R.R.	119	162	157	62	L.A.	138	157	238
68	K.I.	90	146	175	72	G.K.	98	134	146
78	St.Fr.	114	165	217	91	L.H.	105	181	184

Ergebnis: Bl.-Zeiten Squ. zeigten bei den aufeinander folgenden Blutungszeit-Bestimmungen eine Verlängerung im Vergleich zu den Bl.-Zeiten Duke, die Bl.-Zeiten Heparin eine Verlängerung gegenüber den Bl.-Zeiten Squ.

Auswertung: Bl.-Zeiten Duke Squ. Heparin

Minimalwert: 67" 99" 115"
 Maximalwert: 210" 263" 187"
 Mittelwert: 113" 161" 196"
 Differenz der Mittelwerte Duke < Squ. = 48"
 Squ. < Heparin = 35"

Tabelle VI.

Bei 10 Pat. wurden die Normalwerte der Blutungszeiten Aqua/Squ./Adrenalin bestimmt und verglichen.

Nr.		Aqua	Squ.	Adrenalin	Nr.		Aqua	Squ.	Adrenalin
1	Sch.E.	105"	229"	117"	2	St.Ph.	100"	215"	95"
42	G.E.	205	245	140	48	E.M.	52	85	53
49	R.E.	101	177	123	58	Z.K.	85	180	125
59	L.A.	75	138	123	60	J.B.	140	213	150
73	M.M.	85	130	90	76	W.O.	90	241	115

Ergebnis: Die Bl.-Zeiten Squ. zeigten eine Verlängerung gegenüber den Bl.-Zeiten Aqua und Adrenalin, die Bl.-Zeiten Aqua eine Verlängerung in den Maximalwerten und eine Verkürzung in den Mittelwerten gegenüber Adrenalin.

Auswertung: Bl.-Zeiten Aqua Squ. Adrenalin

Minimalwert: 52" 85" 53"
 Maximalwert: 205" 245" 150"
 Mittelwert: 104" 185" 116"
 Differenz der Maximalwerte Aqua > Adrenalin = 55"
 der Mittelwerte Aqua < Adrenalin = 12"

Tabelle VII

Bei 10 Patienten wurden die Normalwerte der Blutungszeiten Aqua/Ringer bestimmt und verglichen.

Nr.	Aqua	Ringer	Nr.	Aqua	Ringer
50 Fl.A.	205"	155"	51 K.Ch.	210"	195"
65 Sch.F.	190"	155"	79 L.A.	185"	177"
83 H.E.	190"	195"	84 H.B.	210"	178"
85 M.D.	185"	195"	87 P.M.	195"	180"
88 E.M.	200"	150"	89 Sch.M.	185"	167"

Ergebnis: Die Blutungszeiten Aqua zeigten eine minimale Verlängerung im Vergleich zu den Blutungszeiten Ringer.

Auswertung: Bl.-Zeiten Aqua Ringer

Minimalwert: 185" 150"

Maximalwert: 210" 195"

Mittelwert: 195" 175"

Differenz der Mittelwerte Aqua > Ringer = 20"

Tabelle VIII

Bei 7 Patienten wurden die Normalwerte der Blutungszeiten Squ.O,1%/ Squ.1%/Phys.NaCl bestimmt und verglichen.

Nr.	Squ.O,1%	Squ.1%	NaCl
65 B.	130"	128"	115"
69 T.E.	114"	120"	80"
70 Ne.	225"	218"	200"
71 G.Ch.	190"	198"	180"
90 B.	182"	191"	160"
93 Bl.K.	194"	200"	160"
94 St.E.	132"	138"	116"

Ergebnis: Die Blutungszeiten Squ. 1% zeigten eine minimale Verlängerung im Vergleich zu den Blutungszeiten Squ.O,1% und eine nennenswerte Verlängerung gegenüber den Blutungszeiten NaCl.

Auswertung: Bl.-Zeiten Squ.O,1% Squ.1% NaCl

Minimalwert: 114" 120" 80"

Maximalwert: 225" 218" 200"

Mittelwert: 167" 170" 145"

Differenz der Mittelwerte Squ.1% > Squ.O,1% = 3"
Squ.1% > NaCl = 25"

Tabelle IX

Bei 8 Patienten wurden gleichzeitig am Ohr und an der Fingerbeere Blutungszeitbestimmungen Squ. vorgenommen, um etwaige Differenzen festzustellen.

<u>Nr.</u>	<u>Bl.-Zt.</u>	<u>Squ.Ohr</u>	<u>/ Digit.</u>	<u>Nr.</u>	<u>Bl.-Zt.</u>	<u>Squ.Ohr</u>	<u>/ Digit.</u>
22	K.G.	200"	187"	39	Fr.Fr.	274"	231"
48	E.M.	210"	160"	49	R.E.	186"	170"
58	Z.K.	140"	165"	62	L.A.	157"	116"
78	St.Fr.	165"	135"	91	L.H.	181"	242"

Ergebnis: Die Bl.-Zeiten Squ. am Ohr zeigten eine minimale Verlängerung gegenüber denen am Finger.
Mittlere Werte: Ohr 189" / Digit. 178", Diff. 11"

Tabelle X

Bei 4 Pat. wurde gleichzeitig der Venendruck (normal 100-120 mm Wasser) und die Bl.-Zt. Squ. bestimmt, um den Einfluß des Venendruckes auf die Blutungszeit festzustellen.

Nr.	Venendruck (mm Wasser)	Bl.-Zt. Squ.
59	L.A.	110 128"
58	Z.K.	115 165"
60	J.B.	185 213"
57	H.M.	205 311"

Ergebnis: Der Erhöhung des Venendruckes entspricht auch eine Verlängerung der Blutungszeit!

Tabelle XI

Bei 10 Patienten wurden die Bl.-Zeiten Squ. u. Duke gleichzeitig unter normalen Verhältnissen und unter Druck am Oberarm mit einer RR-Blutdruckmanschette bei 40 mm Hg gemessen. Nach dem Versiegen des Blutfadens (Blutstillung) wurde der Druck auf 80 mm Hg erhöht, um dann auftretende Nachblutungen festzustellen.

Nr.		Bl.-Zt.Squ.	Bl.-Zt.Aqua	Nachblutg.
		normal/40mmHg	normal/40mmHg	b.80mmHg
29	Sp.A. Thrombophleb.	227" 225"	171" 149"	+
55	J.K. Osteomyeosl.	138" 176"	85" 111"	+
56	F.F. Osteomyeosl.	131" 148"	98" 119"	Ø
62	L.A. Herzinsuff.	116" 130"	72" 123"	+
63	L.Th. Myodegen.Cord.	165" 133"	130" 106"	Ø
78	St.Fr. Asthma bronch.	135" 122"	87" 63"	Ø
81	W.F. Trig,Neuralg.	208" 139"	80" 88"	+
82	St.M. Neurasthenie	177" 205"	88" 94"	+
86	Sch.R. Arthritis def.	167" 123"	89" 77"	Ø
91	L.H. Rheumat.	242" 195"	144" 110"	Ø

Ergebnis: Ein Teil der Pat. zeigte unter 40mmHg Venostasis eine geringe Verlängerung der Bl.-Zt.Squ. (Nr.55,56,62,82) und Aqua (Nr.55,56,62). Bei den anderen war eine minimale Verkürzung oder keine nennenswerte Veränderung d.Bl.-Zt. zu erkennen. Pat.Nr. 29,55,62,81,82 hatten bei Erhöhung des Druckes auf 80mmHg eine Nachblutung.

Tabelle XII

Bei 18 Patienten wurden absolut verlängerte Blutungszeiten gefunden.

<u>Nr.</u>		<u>Bl.-Zt.Squ.</u>	<u>Aqua</u>	<u>Duke</u>	<u>Diff.</u>	<u>RL-Test</u>
5	F.R. Hämoph.B.+Hodgkin	635"	468"	-	167"	Ø
9	B.H. Hämophilie A	400"	295"	-	105"	+
10	E.W. Angiohämoph.B.	275"	250"	-	25"	Ø
15	E.H. Hämophilie A+B?	300"	-	295"	5"	Ø
17	A.H. Hämophilie B (Anl.)	485"	325"	-	160"	Ø
18	H.W. Hämophilie A Vascul	-	510"	-	-	+
19	Le. Angiohämoph.A ?	435"	-	330"	105"	-
23	I.L. Thrombopath.Naegeli	nach	25 min m.	Thrombinpuder	gest.	
24	St. Thrombopath.Willeb.	502"	-	453"	51"	Ø
26	Sch.O. " " "	297"	225	-	72"	-
30	K.H. Thrb.-pen.allerg.	535"	-	482"	53"	Ø
36	St.A.Häm.Diathese inc.	258"	240	-	18"	+
37	Sch.M.Häm.Diathese inc.	310"	250"	-	60"	+
39	Fr.Fr.Osteomyeloreticul.	274"	-	219	55"	-
41	I.L. Häm.Diathese inc.	285"	275"	-	10"	+
43	Tr.H. Mech.Ikterus	900"	-	-	-	-
46	D.R. Lebertumor	900"	720"	-	180"	Ø
57	H.M. Herzinsuff.+Venen-	311"	-	247"	64"	+

Druck

d) Blutungszeit bei einem metastasierenden
Dünndarmkarzinoid.

Karzinoiden sind benigne, selten maligne Primärtumoren ⁴⁸⁾, die sich aus den hellen Zellen der Darmschleimhaut entwickeln. Sie bilden als spezifische Produkte das kreislaufwirksame 5-oxytryptamin = Enteramin, das mit dem von RAPPERT u. Mitarb. ⁴⁹⁾ im Rinderserum gefundenen Serotonin identisch ist ⁵⁰⁾.

Mit dem Hormon Serotonin ⁵¹⁾, das ebenfalls im "Helle-Zellen-System" der Darmschleimhaut gebildet wird, beschäftigen sich in letzter Zeit zahlreiche Autoren. Gesichert erschien bisher, daß Serotonin bei der Blutstillung eine Rolle spielt. Es ist in den Blutplättchen gespeichert und man hielt für erwiesen, daß es beim Zerfall der Thrombozyten frei wird, eine vaso-konstriktorische Wirkung entfaltet und dadurch die Blutungszeit beeinflusst. Inzwischen haben jedoch P.A. SHORE und B.B. BRODIE ⁵¹⁾ nachgewiesen, daß es sich bei dieser Annahme um einen Fehlschluß handelt. Es gelang ihnen nämlich bei Tierversuchen nachzuweisen, daß hier keine Änderungen in der Blutungszeit eintreten.

Die Dünndarmkarzinoidkranken zeigen die Symptome, welche auf ein Übermaß an Oxytryptamin zurückzuführen sind: Durchfall, Hautdurchblutungsstörungen, die in Form eines "Flush" besonders in der oberen Körperhälfte in Erscheinung treten, sowie Klappenfehler an der rechten Hälfte des Herzens. Nach Untersuchungen von HEILMEYER ⁵⁰⁾ ist das Oxytryptamin im peripheren Blut nicht nachweisbar, wohl aber das Oxydationsprodukt Oxyindolessigsäure. HEILMEYER nimmt an, daß das Oxytryptamin beim Durchgang durch die Lunge zum größten Teil oxydiert wird.

DAUGHERTY u. Mitarb. ⁵⁰⁾ haben gezeigt, daß das Oxytryptamin im Plasma der Patienten fehlen kann und nur nach Histamininjektion erfaßbar wird.

Ausgehend von den vorerwähnten Feststellungen habe ich bei einer 45-jährigen Dünndarmkarzinoidkranken L.H. die

Blutungszeit unter verschiedenen Bedingungen und mit verschiedenen Methoden bestimmt. Der RI-Test war bei dieser Patientin negativ, STF-Aktiv.: pathol.; TEG: pathol. Hierbei wurde folgendes festgestellt:

- 19.9.56 I) Blt.-Zt. Duke 235"
 Squ. 250"
 Aqua 210", Aqua Venostasis 40 mm Hg 240",
 Bei Erhöhung des Druckes nach Blutstillung auf
 80 mm Hg Nachblutung 120".
 Blutkuchen schwach, bei Druck auf Einstichstelle
 Nachblutung.
- 24.9.56 II) 9.40 Uhr nach einem "Flush" Bl.-Zt. Aqua 148"
 III) 9.53 " Einstich während eines Flushes,
 Blutung noch innerhalb des
 Flushes 30" Bl.-Zt. Aqua 240"
 9.58 " kurzer Flush
 IV) 10.20 " plötzlicher starker
 kurzer Flush Bl.-Zt. Aqua 135"
 V) 11,30 " Patientin fühlt ankommenden
 Flush. Einstich Blutfaden
 spärlich.
 Flush erscheint,
 Blutfaden normal Bl.-Zt. Aqua 235"
 25.9.56 VI) 11.50 " Pat. fühlt ankommenden
 Flush. Einstich,
 Flush, Dauer 140" Bl.-Zt. Squ. 215"
 schwache Nachblutung
 Bl.-Zt. Squ. 165"
- VII) 11.58 " Nach dem Flush

Auswertung der Ergebnisse:

In der Flush-Ruhepause war die Bl.-Zt. in den normalen Maximalgrenzen (I), Blt.-Zt. Duke leicht verlängert. Retraktion des Blutkuchens schwach ausgebildet. Unter Venostasis wurde eine verlängerte Blt.-Zeit mit einer Nachblutung bemerkt.

Die Blutungszeiten, deren Bestimmung teilweise innerhalb einer Flush-Erscheinung erfolgt war (III, IV, V, VI), zeigten eine Verlängerung im Vergleich mit den Blutungszeiten nach dem Flush (II, VII). Sogar in zwei Fällen konnte eine allgemeine verlängerte Blutungszeit beobachtet werden (III, V). Als paradox erscheint, daß während eines starken und kurzen Flushes die Blutungszeit sogar verkürzt war (IV).

Unmittelbar vor dem Flush war der Blutfaden spärlich ausgebildet (V), was evtl. auf eine Kontraktion der durchschnittlichen Kapillaren zurückzuführen ist. Während des Erscheinens des Flushes war der Faden jedoch normal ausgebildet. (Nachlassen der Kontraktion?).

5. Besprechung der Ergebnisse.

Im Laufe der verschiedenen durchgeführten Untersuchungen der Blutungszeiten unter Anwendung der "Tauchmethode" ergab sich folgendes:

Die normale Blutungszeit beträgt bei Anwendung von Sequestrene als Tauchflüssigkeit maximal 263" gegenüber der Blutungszeit-Duke mit einem Maximalwert von 180" bis 210".

Bei Anwendung von Aqua bidest. (praktisch!) als Tauchflüssigkeit ist die normale Blutungszeit maximal 210", was auch der normalen Blutungszeit-Duke entspricht.

Die Auswertung der normalen Mittelwerte zeigte bei Blt.-Zt.-Sequestrene eine Verlängerung gegenüber der Bl.-Zt.-Duke von 45" (Tab.I) und gegenüber Aqua bidest. eine solche von 55" (Tab.II).

Obwohl die Bltg.-Zt.-Aqua bidest. gegenüber der Bl.-Zt.-Duke eine minimale Verkürzung in der Auswertung der Mittelwerte und eine Verlängerung in der Auswertung der Maximalwerte zeigt (Tab.III), ist sie im allgemeinen für die praktische Anwendung der Bl.-Zt.-Duke gleichzustellen.

Bl.-Zt.-NaOxal zeigte gegenüber Bl.-Zt.-Duke eine Verlängerung der Mittelwerte von 48" sowie gegenüber der Bl.-Zt.-Sequestrene eine solche von 4" (Tab.IV), weshalb auch die Bl.-Zt.-Squ. mit der Bl.-Zt.-NaOxal gleichgestellt werden kann.

Die Bl.-Zt.-Heparin ist gegenüber der Bl.-Zt.-Squ. und -Duke verlängert (Tab.V).

Adrenalin als Tauchflüssigkeit übte im allgemeinen keinen nennenswerten Einfluß auf die Blutungszeit aus, wenn sich auch bei den Versuchen eine Mittelwert-Differenz von 12" im Sinne der Verlängerung gegenüber der Bl.-Zt.-Aqua ergab (Tab.VI).

Ringer-Lösung als Tauchflüssigkeit brachte eine Verkürzung von 20" gegenüber der Bl.-Zt.-Aqua (Tab.VII).

Bei Verwendung von NaCl als Tauchflüssigkeit zeigte sich eine Verkürzung der Blutungszeit von 25" gegenüber der Bl.-Zeit Sequ. (Tab.VIII).

Zwischen den Ergebnissen der Blutentnahme aus Ohrläppchen und Fingerbeere bestanden keine größeren Differenzen (Ohr > Digit. 11", Tab.IX). Doch wäre es empfehlenswert, vorwiegend das Ohr-läppchen zur Bestimmung der Blutungszeit zu verwenden, da die Haut der Fingerbeere bei manchen Patienten (z.B.Schwerarbeiter) so verhärtet sein kann, daß eine Blutungszeitbestimmung nicht mehr zuverlässig ist.

Ein wesentlicher Einfluß der Stichtiefe auf die Dauer der Blutungszeit wurde nicht beobachtet. Wenn allerdings beim Einstich ein größeres Gefäß verletzt wurde, trat der Fall ein, daß eine Blutungszeitbestimmung nicht möglich war. Blutmenge und Blutstrom aus der Schnepperwunde waren dann nämlich so intensiv geflossen, daß die Tauchflüssigkeit völlig vom Blut verfärbt und dadurch undurchsichtig wurde, sodaß der Blutfaden nicht mehr beobachtet werden konnte.

Gelegentlich wurden auch außergewöhnliche Werte gefunden, die vielleicht das Einschleppen von Hautlamellen in die Schnepperwunde oder andere ungeklärte Einflüsse als Ursache hatten.

Der Venendruck schien einen gewissen Einfluß auf die Blutungszeit zu haben, obwohl die 4 untersuchten Fälle (Tab.X) nicht ausreichten, um sichere Schlüsse ziehen zu können. Doch wurde eine gewisse Parallele zwischen erhöhtem Venendruck und verlängerter Blutungszeit bemerkt.

Unter Anwendung von 40 mm Hg Venostasis (Tab.XI) zeigten 4 von 10 untersuchten Patienten (zwei mit Osteomyelosklerose und je einer mit Herzinsuffizienz und Neurasthenie) eine leichte relative Verlängerung der Blutungszeit im Vergleich zur normalen Bestimmung. Eine Erklärung hierfür könnte in einer mangelnden Kontraktionsfähigkeit der durchschnittlichen Blutgefäße, verursacht durch erhöhten Blutdruck, zu suchen sein. Eine andere Erklärung würde eine mechanische Verzögerung der Blutkuchenbildung infolge des erhöhten Venostasisdruckes.

Bei einigen Patienten trat nach dem Blutungsstillstand bei 40 mm Hg Venostasis durch die Erhöhung des Druckes auf 80 mm Hg eine Nachblutung ein (Fall 29, 55, 62, 81, 82 - Tab.XI). Bei einem Teil der Patienten ergab sich unter 40 mm Hg Venostasis eine relative Verkürzung der Blutungszeit, was evtl. mit einer verstärkten Kontraktion der durchschnittlichen Kapillaren, auf welche der Druck als Reiz wirkt, zu erklären wäre. Hier liegt der Gedanke nahe, aus dieser Methode einen Test zu entwickeln, mit dem man Gefäßstörungen im peripheren Stromgebiet auf funktioneller oder nervöser Grundlage erkennen kann.

Bei 18 Patienten aus der Reihe der Untersuchten wurde eine absolut verlängerte Blutungszeit gefunden. Es waren dies meist solche mit diagnostizierten hämorrhagischen Diathesen (Tab.XII). Bei einer Patientin (Fall 23 J.L., Thrombopathie Typ Naegli) wurde nach 25 Minuten die Blutung nur mit Hilfe von Thrombinpuder (Candur/Behring-Werke) zum Stillstand gebracht.

Manche der Angio-Hämophilen zeigten eine verlängerte Blut.Zeit andere eine Nachblutung bei normaler Blutungszeit.

Im Laufe der Untersuchungen und Vergleiche wurde bemerkt, daß bei einem und demselben Patienten die Differenzen der Blutungszeiten bei Anwendung verschiedener Tauchlösungen nicht konstant blieben, sondern von Fall zu Fall verschieden waren.

Gelegentlich entstand nach dem Einstich ein doppelter oder sogar dreifacher Blutfaden, was wohl auf die Zahl der durchtrennten Präkapillaren zurückgeführt werden kann. Diese Tatsache besagt wohl, daß die Tauchflüssigkeit teilweise bis in die Gefäßwunde vorgedrungen war und für jedes durchtrennte Blutgefäß in der Tauchflüssigkeit ein separater Faden sichtbar wurde. Von diesem Gedanken ausgehend, könnte man die Differenzen der verlängerten Blutungszeit bei Anwendung von Sequestrene oder anderer Antikoagulantien als Tauchlösungen wie folgt erklären:

13)
Nach KOLLER spielt bei der Blutgerinnung in vivo, die ja einen Teil der Blutstillung bildet, neben der Blut-thrombokinase aus den Bestandteilen des Blutes selbst auch die Bildung der Gewebethrombokinase eine Rolle. Dabei sind die Faktoren V und VII für die Bildung und Aktivierung der Gewebethrombokinase unentbehrlich. Durch den in der Wunde austretenden Gewebesaft kommt es innerhalb von Sekunden zu einer partiellen Gerinnung des Blutes und durch die langsamer sich bildende bluteigene Thrombokinase wird dann die Gerinnung vervollständigt. Das Ausfallen der letzteren führt zu einer viel schwereren Blutungsbereitschaft als ungenügende Gerinnung infolge der Gewebethrombokinase.

Ausgehend von vorstehenden Feststellungen könnte man die Verlängerung der Blutungszeiten -Squ. und anderer Antikoagulations-Tauchlösungen gegenüber der Blutungszeit-Duke, -Aqua bidest., -NaCl und -Ringer damit erklären, daß die Antikoagulationseigenschaften von Sequestrene (vgl.S.20), NaOxalat und Heparin ihre Wirkung auf die Gewebethrombokinase im Sinne einer Verzögerung entfalten. Dies führt zu einer relativen Verlängerung der Blutungszeiten vom Augenblick der Wirkung der Antikoagulations-Tauchlösungen bis zum Zeitpunkte der Aktivierung bzw. des Eintritts der bluteigenen Thrombokinase, welche den Plättchenthrombus in den durchschnittenen Kapillaren bildet und damit den Blutstillungsvorgang abschließt.

II. Studien über die Angiopathia Diabetica

=====

1. Angiopathia Diabetica ein Krankheitssyndrom.

Vor der Einführung der Insulithherapie und noch Jahre nachher war die Zahl der Diabetiker mit Gefäßerkrankungen verhältnismäßig gering und unbedeutend. In den letzten Jahrzehnten traten jedoch als Folge der Insulinprothese, die den Diabetikern heute ermöglicht, ein höheres Alter zu erreichen, gleichzeitig komplizierte Gefäßerscheinungen in Erscheinung. Die Erklärung, warum man solche Erkrankungen früher nicht beobachten konnte, dürfte wohl darin zu suchen sein, daß damals die Diabetiker ohne Insulinbehandlung frühzeitig ihrem Leiden durch das Koma erlegen sind. In der Zeit vor der Insulin-Ära war es den Diabetikern nicht möglich, ein solches Alter wie heute zu erreichen und solche körperliche Leistungsfähigkeit zu behalten. Darin dürfte der Hauptgrund für die heute zunehmende Zahl und Bedeutung der Gefäßerkrankungen bei Zuckerkranken zu suchen sein.

Das klinische Syndrom der Angiopathia Diabetica setzt sich zusammen aus Retinopathia, Nephropathia, Koronarsklerose, okklusiven Gefäßerkrankungen der unteren Extremitäten und einer diabetischen Neuropathie, die sich in Sensibilitätsstörungen mit oder ohne neurologische Besonderheiten äußert.

Die Frage besteht nun, ob die genannten Syndrome auf einer Angiopathia Diabetica specifica beruhen oder ob es sich lediglich um das Resultat einer beschleunigten Einwirkung der diabetischen Stoffwechselstörungen auf den physiologischen altersgebundenen Sklerosierungsprozeß der Gefäße handelt. Doch darüber sind die Akten noch nicht geschlossen.

KNUD LUNDBAEK-Kopenhagen ⁵²⁾ bringt eine statistische Analyse über durchgeführte Untersuchungen von 234 Diabetesfällen, bei denen die Erkrankung bereits 15 - 25 Jahre bestand und von denen 165 noch am Leben waren und von ihm persönlich untersucht wurden. 80 % der Fälle zeigten eine Retinopathia

Diabetica, ein Viertel einen Nierenschaden. Herzerkrankungen waren häufig, aber vorwiegend bei älteren Patienten - zwei Drittel dieser Patienten waren über 60 Jahre alt. Bei einem Viertel der Patienten bestanden Okklusionserscheinungen der unteren Extremitäten - die Hälfte dieser Patienten stand in einem Alter über 60 Jahre. Neuropathische Erscheinungen fanden sich bei 5 % der Patienten, während eine hohe Zahl im Alter von über 50 Jahren - 52 % Männer und 84 % Frauen standen in diesem Alter - Hypertension zeigte und bei einem Drittel eine Erhöhung der kapillären Fragilität bestand. Ferner war der Cholesterinspiegel bedeutend erhöht. Im ganzen waren nur 10 % der Patienten ohne pathologischen Befund.

Nach Ansicht von LUNDBAEK bedeuten die Ergebnisse seiner Untersuchungen, daß es sich bei der Angiopathia Diabetica um eine spezifische Gefäßerkrankung von Zuckerkranken handelt.

Viele Forschungsergebnisse auf diesem Gebiete sind mit dem Namen BÜRGER ⁵³⁾ verknüpft. Nach seiner Anschauung erzeugt die Diabetes nicht nur eine vorzeitige Arteriosklerose, sondern auch eine spezifische Kapillarerkrankung als Retinitis diabetica, interkapilläre Glomerulosklerose - das Kimmelstiel-Wilson-Syndrom ⁵⁴⁾.

Arteriosklerose und kapilläre Erkrankungen treten häufig zusammen auf, können jedoch unabhängig voneinander bestehen. Dagegen wird die diabetische Gefäßerkrankung, wie BÜRGER sagt, ⁵⁵⁾ als Folge und nicht als Parallelerscheinung der Stoffwechselstörung beim Diabetiker angesehen.

Géza HETÉNYI - Szeged ⁵⁶⁾ sagt zum Thema Arteriosklerose und Diabetes, daß es keine andere Krankheit gebe, bei der die Arteriosklerose so häufig auftrate wie bei der Zuckerkrankheit. Sie sei daher so bedeutend, obwohl sie nicht immer eine obligate Erscheinung von Diabetes sein muß.

NORDMANN ⁵⁷⁾ nimmt bei den Zuckerkranken eine Capillaropathia universalis an. Diese seine Hypothese stützt er auf

die von ihm gemachten Beobachtungen, daß die zur Gangrän führenden Gefäßveränderungen im peripheren Stromgebiet beginnen und daß auch erniedrigte Kapillarresistenz und erhöhte Entzündungsempfindlichkeit der Kapillaren bei Diabetikern gefunden werden.

Der Standpunkt der pathologischen Anatomie in der Frage der Angiopathia Diabetica specifica ist weder einheitlich bejahend noch verneinend. Eine spezifische diabetische Wandstruktur der Gefäße kann nicht nachgewiesen werden, obwohl die gewöhnlich im höheren Alter beobachteten Erkrankungen der Media und Intima bei Diabetes bereits vorzeitig beobachtet werden können, ohne daß Einzelstrukturen eine besondere Eigenart zeigen. (BREDT ⁵⁸)

HEVELKE ⁵⁹) zeigte in seinen Untersuchungen über die diabetischen Gefäße, daß eine Vorzeitigkeit bei den diabetischen Gefäßveränderungen gegenüber der Arteriosklerose besteht. Eine Differenzierung zwischen rein arteriosklerotischen und diabetischen Wandveränderungen in der Aorta ist bei den Diabetikern nur eindrucksvoll auf dem Gebiete des erhöhten Gesamtcholesterins im Vergleich mit den Aorten der Arteriosklerotiker. HEVELKE fand auch, daß die Gefäße der unteren Extremitäten der Zuckerkranken gegenüber den oberen einer vorzeitigen Alterung unterworfen sind.

Dazu meint BÜRGER ⁶⁰), daß die Pathologische Anatomie ihre Untersuchungen nur auf das histologische Studium beschränkt; denn eine vergleichende Histopathologie der Kapillaren fehlt bisher noch. Bei den Untersuchungen des Kapillarengebietes der Diabetiker ist man bereits an der Grenze der Möglichkeiten des histologischen Nachweises auf dem Grenzgebiete zwischen Funktion und Struktur angelangt.

So kommt es, daß die Konzeption einer Angiopathia Diabetica specifica seitens der Klinik und der pathologischen Physiologie stärker unterstützt wird als von der pathologischen Anatomie.

2. Eigene hämatologische und funktionelle Gefäßuntersuchungen unter Berücksichtigung der Blutungszeit.

Das Blut ist bei Zuckerkranken das Transportorgan der pathologischen Stoffwechselprodukte Milchsäure, Ketonkörper usw. Es wird immer nach den Stätten des größten Bedarfes dirigiert und zwar nach den in Funktion begriffenen Organen mit ihrem reichen Kapillargebiet, denn hier kommt der Stoffwchselfaustausch des Blutes mit dem Gewebe zustande.

Es ist denkbar, daß die pathologischen Stoffwechselprodukte störend auf die Kapillaren einwirken und Störungen im Kapillargebiet gleichzeitig zu Störungen des Stoffwechsels führen. Ausgehend von diesen Überlegungen nahm ich an 43 Diabetikern Gefäßuntersuchungen vor, um festzustellen, inwieweit die Kapillarfunktion und die humoralen Bestandteile des Blutes bei Diabetikern im Sinne der Blutstillung in Mitleidenschaft gezogen werden.

Da bei der Blutungszeit, wie oben erwähnt (vgl.S.11), neben den humoralen und zellulären Bestandteilen des Blutes auch die Funktion der Gefäße eine Rolle spielt, ist die Bestimmung der Blutungszeit ein Mittel, durch das Störungen der Kapillarfunktion wie auch Veränderungen im Sinne der Gerinnung bei Diabetikern erfaßt werden können.

Zur Untersuchung der Blutungszeit verwandte ich die "Tauchmethode". Als Tauchflüssigkeit benützte ich Sequestrene 1 %ig und Aqua bidest. Soweit es möglich war, wurden auch die Serum-Thrombokinas-Faktoren, Prothrombinzeit, Thrombozytenzahl, RR, RL nachgeprüft, um einen Einblick in das Blutstillungsvermögen des Patienten zu gewinnen.

Da ein Teil der Patienten unter Rastinonbehandlung ⁺⁾ stand, versuchte ich auch festzustellen, ob irgendwelche hämatologische Veränderungen durch dieses Präparat entstanden sind.

⁺⁾ Rastinon (D.860, Artosin) N- [4-Methyl-benzolsulfonyl]-N-butyl-Harnstoff.

a) Untersuchte Fälle

1. M.E. 58 weibl. Diabetes vor 1 Jahr festgestellt.
Behandlung: seit 1 Jahr Rastinon 2 Tabl./tgl.
Anamnese: Trigeminus-Neuralgie, Zähne auf Eiter, vor
kurzem extrahiert
RR 230/110; RL +; Pt Ind. 88 Bl.-Zeiten: Squ. 300"
Tz 235 000 Aqua 210"
Befund: Verlängerte Bl.-Zt.; RL +, Hypertonie
-
2. B.R. 67 weibl. Diabetes vor 1 Jahr festgestellt.
Behandlung: seit 1 Jahr Rastinon - 2 Tabl./tgl.
RR 180/100; RL +; Pt Ind.95
Tz. 259 000; STF-Aktiv. pathol. (69%) Bl.-Zt. Squ. 155"
Aqua 180"
Befund: normale Blutungszeiten bei RL +,
STF-Aktiv. pathol.; Hypertonie
-
3. M.F. 51 weibl. Diabetes vor 1 Jahr festgestellt.
Behandlung: seit 1 Jahr Rastinon, vorher 3 Tabl. tgl,
jetzt 2 Tabl./tgl.
Anamnese: seit 2 Jahren Gallenbeschwerden, Sehkraft hat
nachgelassen, vor 9 Monaten Behandlung wegen
Gallenblasenentzündung. Befund damals:
Cholesterin 351/219; Tz.312 280; Bl.-Zt. Squ. 280" (Verläng.)
Jetziger Befund: RR 130/80; RL +; Pt Ind. 90
Tz. 190 000. Bl.-Zeiten: Squ. 192"
Aqua 175"
Befund: normale Bl.-Zeiten bei RL +; während d. Gallen-
blasenentzündung jedoch Bl.-Zt.verlängert.
-
4. G.E. 29 männl. Diabetes vor 6 Monaten festgestellt.
Behandlung: seit 6 Monaten 2 Tabl./tägl.
Anamnese: Furunkulose, schlechte Wundheilung, Potenz nach-
gelassen; Leberproben +, Takata 50; Weltmann 6 R;
Thymol 1-1,7; Cholest. 201/80,5. Diabetes infolge
familiärer Belastung.
RR 110/80; RL 0; Pt Ind.90; Tz.285 000
Lee-White; Grenzwert;
STF-Aktiv. pathol. (41%), nach K.Vit.- Blutungszeiten:
Gabe wieder normal 80 %; Squ. 190"
Faktor VIII normal; Serum Pt. normal Aqua 175"
Befund: normale Bl.-Zeiten, STF-Aktiv pathol.
Leberproben+
-
5. D. A. 61 weibl. Diabetes jetzt festgestellt
Behandlung: seit 1 Woche Rastinon, 6 Tabl./tgl.
Anamnese: seit 4 Jahren Durstgefühl, Asthma bronch., vor
kurzem Schlaganfall.
RR 130/65; RL +; Pt. Ind.85 Bl.-Zeiten: Squ. 290"
Tz.140 000 Aqua 135"
Befund: Verlängerte Bl.-Zeit Squ., Aqua normal; RL +

6. S.R. 43 weibl. Diabetes seit 2 Jahren nach Cortison-Überdosierung (Gegenregulation Diab.)
 Pat. bekommt z.Zt. Decortin gegen Gelenkrheumatismus, seit
 eineinhalb Jahren 1 Tabl./tgl.Rastinon.
 Anamnese: Basedow, Sehstörungen jetzt abwechselnd bemerkt.
 RR 110/75; RL Ø; Pt Ind.95; Bl.-Zeiten: Squ. 300"
 Tz. 325 000. Aqua 235"
Befund: Verlängerte Blutungszeiten.

7. L. M. 60 männl. Diabetes jetzt festgestellt
 Seit 1 Woche 4 Tabl.Rastinon/tgl.
 Arteriosklerose Art.femor.rechts, Bl.-Zeiten: Squ. 160"
Befund: Normale Blutungszeiten Aqua 135"
Blutungszeiten: Squ. Aqua Blutzucker mg%
 21.9.56: 210" 143" -
 23.9.56: 190" 130" 190 -Insulin-Behandlg.
 1.10.56: 160" 135" 189 -Rastinon 1 Woche

8. M. M. 46 weibl. Diabetes jetzt erfahren.
 seit 1 Woche Rastinon 2 Tabl./tgl.; Durst, Pruritus;
 RR 115/90; RL +; Pt Ind. 90 Bl.-Zucker 180 mg%
 Tz. 170 000; STF-Aktiv. normal (92%) Bl.-Zeiten: Squ. 185"
Befund: Normale Bl.-Zeiten; RL +. Aqua 142"

9. R. L. 52 weibl. Diabetes jetzt festgestellt.
 seit 3 Wochen Rastinon 2 Tabl./tgl. Bl.-Zeiten: Squ. 175"
 RR 140/80; RL + Aqua 110"
Befund: normale Bl.-Zeiten; RL+. Bl.-Zeiten: Squ. Aqua Bl.-Zucker
 4.9.56 168" 115" 198 mg%
 5.9.56 151" 121" 175 ""
 10.9.56 140" 105" 180 ""
 11.9.56 146" 104" 171 ""
 13.9.56 138" 110" 142 ""
 20.9.56 144" 120" 124 ""
 27.9.56 175" 110" 129 ""

10. N. M. 45 weibl. Diabetes jetzt festgestellt.
 seit 2 Wochen Rastinon 2 Tabl./tgl.
 Anamnese: Cholangitis-Cholezystopathie, z.Zt. auch Erkältung
 m.Fieber Bl.-Zeiten: Squ. 420"
 RR 140/90; RL +; Pt Ind. 90 Aqua 300"
Befund: Verlängerte Bl.-Zt.; RL +; Cholezystopathie, Fieber/
 Erkältung Bl.-Zt. Squ. Aqua Bl.-Zucker Bl.-Zt. Squ.Aqua Bl.-Zucker mg%
 4.9.56 405" 315" 158 mg% | 28.9.56 420" 300" 127 (Rast 2 Wo-
 10.9.56 440" 268" 184 mg% | 1.10.56 282" 230" 112 chen)
 13.9.56 385" 270" 109 (Rast) Entlassen

11. K. M. 66 weibl. Diabetes seit 4 Wochen festgestellt, seit 1 Woche Rastinon 3 Tabl./tgl. Linsentrübung

RR 140/70; RL +; Pt Ind.85.

STF-Aktiv. normal (96%) Blutungszeiten: Squ. 183"

Aqua 180"

Befund: normale Blutungszeiten, RL +.

12. E. N. 65 weibl. Diabetes seit 1 Jahr festgestellt, seit 1 Jahr Rastinon: erste 6 Mon. 4 bzw. 3 Tabl./tgl., dann nur noch 2 Tabl./tgl.

Allg. Müdigkeit, Conjunktivitis, Durchblutungsstörungen i.d. Beinen; Schmerzen i.d. Beinen beim Gehen.

RR 170/90; RL +; Pt Ind.80; Lee-White: normal

Tz. 154 000; STF-Aktiv. normal (100%). Bl.-Zeiten: Squ.160"

Befund: Normale Blutungszeiten, Aqua 125"

RL +; Hypertonie.

13. P. M. 64 weibl. Diabetes vor 4 Jahren festgestellt, Behandlung: 3 Jhr.Insulin, seit 1 Jahr Rastinon 2 Tabl./tgl.

RR 190/110; RL +; Pt.Ind.100; Bl.-Zeiten: Squ. 197"

Tz. 216 000 Aqua 135"

Befund: Normale Blutungszeiten; RL +; Hypertonie.

14. Z. M. 72 weibl. Diabetes vor 5 Jahren festgestellt, Behandlung: 3einhalb Jhr.Insulin; seit anderthalb Jahren Rastinon 3 Tabl./tgl.

Anamnese: Cholezystitis, Thrombophlebitis gehabt.

RR 170/100; RL 0; Pt Ind.100; Blutungszeiten: Squ. 186"

Tz. 320 000. Aqua 166"

Befund: Normale Blutungszeiten; Hypertonie.

15. M. M. 65 weibl. Diabetes vor 3 Jahren festgestellt; Behandlung: 2 Jhr.Insulin, seit 1 Jahr Rastinon 1 Tabl./tgl.

Anamnese: Vor 6 Wochen Hepatopathie-Ikterus gehabt,

z.Zt.o.B.

Bl.-Zeiten: Squ. 165"

RR 140/90; RL 0; Pt.Ind 78;

Tz. 330 000; STF-Aktiv. pathol.(36%)

Aqua 117"

Befund: Normale Bl.-Zeiten, STF-Aktiv.- pathol.

Bl.-Zeiten: Squ. Aqua Bl.-Zucker

4.9.56	181"	125"	95 mg%
5.9.56	172"	119"	116 mg%
10.9.56	168"	98"	119 mg%
13.9.56	170"	123"	140 mg%
17.9.56	165"	117"	-

16. St. 54 männl. Diabetes vor 1 Jahr festgestellt,
Behandlung: Insulin, seit 4 Wochen Rastinon 2 Tabl./tgl.
Arteriosklerose lk.Bein

RR 150/90; RL Ø. Blutungszeiten: Squ. 220"
Aqua 168"

Befund: normale Blutungszeiten.

<u>Bl.-Zeiten:</u>	<u>Squ.</u>	<u>Aqua</u>	<u>Bl.-Zucker</u>
10.9.56	182"	155"	176 mg%
11.9.56	187"	138"	147 mg%
13.9.56	220"	168"	222 mg%

17. B. O. 64 männl. Diabetes vor 5 Jhr.festgestellt,
Behandlung: 1 Jhr.Diät, 3 Jhr.Insulin, seit 1 Jhr.Rastinon
3 Tabl./tgl.

Vor 2 Jahren Thrombophlebitis

RR 150/80; RL +; Pt Ind. 90. Bl.-Zeiten: Squ. 210"
Aqua 167"
Lee-White: grenzwertig; Ser.Pt normal;
STF-Aktiv. normal (82%); Tz. 194 000.

Befund: Normale Blutungszeiten, RL +.

18. F. E. 65 weibl. Diabetes seit 3 Jahren;
Behandlung: 2 Jhr.Insulin, seit 1 Jahr Rastinon, erst 3,
dann 2, jetzt 3 Tabl./tgl.
Retinopathia Diabetica v. Augenarzt festgestellt, Durchblutungsstörung i.d. Beinen, Schmerzen beim Gehen, Zähne auf Eiter: vor 1 Jahr extr.

RR 145/80; RL Ø; Pt Ind.85; Bl.-Zeiten: Squ. 140"
Aqua 145"
Lee-White: normal; Ser.Pt. normal, TEG: normal.

Befund: Normale Blutungszeiten

19. P. L. 73 weibl. Diabetes vor 20 Jahren festgestellt,
Behandlung: 15 Jhr.Diät, 4 Jhr.Insulin, seit 1 Jhr.Rastinon
2 Tabl./tgl.

Anamnese: Seit 2 Jhr.Sehstörungen, Müdigkeit, 2 mal Thrombophlebitis, Arteriosklerose beider Beine.

RR 130/70; RL Ø; Pt Ind.90; Bl.-Zeiten: Squ. 175"
STF-Aktiv. normal (100%). Aqua 158"

Befund: Normale Blutungszeiten.

20. J. B. 54 weibl. Diabetes vor 7 Jahren festgestellt,
Behandlung: 6 Jhr.Insulin, seit 3 Monaten Rastinon
2 Tabl./tgl.

Anamnese: Wunden heilen schlecht, Sehkraft r.Auge seit 6 Mon.nachgelassen, Gelenke u. Wirbelsäule schmerzhaft b.Bewegungen, Urin Trübung, seit 6 Mon. blutig. Urin (wiederholt einige Male).

RR 160/100; RL +; Pt Ind. 85.
Tz. 439 000; STF-Aktiv.: normal (96%). Bl.-Zeiten: Squ. 155"
Aqua 160"
Befund: Normale Blutungszeiten, RL +; Hypertonie.

21. H. F. 64 männl. Diabetes vor 3 Jahren festgestellt,
 Behandlung: 3 Mon. Insulin, anderthalb Jhr. Diät,
 seit 15 Mon. Rastinon 2 Tabl./tgl.
 RR 140/70; RL +; Pt. Ind. 90;
 Tz. 314 000 + STF-Aktiv. pathol. (68%) Bl.-Zeiten: Squ. 190"
 Aqua 168"
Befund: Normale Bl.-Zeiten, RL +, STF-Aktiv. pathol.
-
22. K. M. 63 weibl. Diabetes vor 5 Jahren festgestellt,
 Behandlung: 4 1/3 Jhr. Diät, seit 8 Mon. Rastinon 2 Tabl./tgl.
 Anamnese: Ischias, Arteriosklerose r. Bein; vor 6 Mon.
 (Sept. 56) Ikterus-Hepatopathie, während d. Ikterus
 auf Insulin umgestellt, folg. Blutbefund:
 Nasenbluten, Bilirubin +++, Tz. 220 000.
Bl.-Zeiten: Squ. Aqua Pt. Index Blutzucker
 3.9.56 720" - 30 327 mg%
 5.9.56 278" 223" 60 260 "
 10.9.56 165" 215" 80 243 "
 RR 125/75; RL +; Pt. Ind. 90. Blutungszeiten: Squ. 180"
 Tz. 186 000. Aqua 125"
Befund: Normale Blutungszeiten, RL+; während d. Hepatopathie
 Bl.-Zeiten stark verlängert, mit Besserung wieder
 Normalisierung.
-
23. St. A. 66 weibl. Diabetes vor 3 Jhr. festgestellt,
 Behandlung: 3 Jhr. Diät, seit 1 Woche Rastinon 4 Tabl./tgl.
 RR 180/80; RL 0; Pt. Ind. 90 Bl.-Zeiten: Squ. 170"
 Aqua 157"
Befund: Normale Bl.-Zeiten, RL +;
 Hypertonie.
Bl.-Zeiten: Squ. Aqua Blutzucker
 20.9.56 222" 210" 426 mg% nur Diät
 21.9.56 180" 135" 133 mg% Insulin
 23.9.56 235" 160" 190 mg% Rastinon
 28.9.56 170" 157" 145 mg% 1 Woche Rastinon.
-
24. D. J. 63 männl. Diabetes vor 12 Jahren festgestellt,
 Behandlung: 12 Jhr. Diät, seit 3 Wo. Rastinon 4 Tabl./tgl.
 Arteriosklerose Art. femoralis rechts
 RR 170/90; RL +. Bl.-Zeiten: Squ. 155"
 Aqua 120"
Befund: Normale Bl.-Zeiten, RL +, Hypertonie.
Bl.-Zeiten: Squ. Aqua Blutzucker
 10.9.56 150" 80" 162 mg%
 11.9.56 160" 98" 122 mg%
 13.9.56 173" 125" 143 mg%
 17.9.56 155" 120" 166 mg%

26. R. A. 71 weibl. Diabetes vor 5 Jahren festgestellt,
Behandlung: 4 Jhr.Diät, seit 1 Jhr. Rastinon.
Hyperaesthesien.

RR 180/70; RL +; Pt. Ind. 100 Ser.Pt. normal Bl.-Zt.: Duke 120"
STF-Aktiv.: normal,

Befund: Normale Bl.-Zeiten, RL +; Hypertonie.

27. W. C. 76 weibl. Diabetes vor 8 Jhr. festgestellt,
Behandlung: Insulin.

Sehstörungen, Cholesterin 300/184 Bl.-Zeiten: Squ. 241"
RR 140/90; RL +; Pt.Ind.100. Aqua 125"

Befund: Normale Bl.-Zeiten, RL +.

28. R. Ch. 59 weibl. Diabetes jetzt festgestellt,
Behandlung: Insulin. Pat. sei leberkrank, z.Zt.Ikterus,

Blutzucker: 196 mg% Bl.-Zeiten: Squ. 265"
RR 160/95; RL +; Pt.Ind.77; Aqua 250"
Tz. 130 000.

Befund: Verlängerte Bl.-Zeiten minimal,
RL +; leichte Hypertonie.

29. Bø. 61 weibl. Diabetes vor 3 Jhr.festgestellt,
Behandlung: Insulin, schlecht eingestellt,
Thrombophlebitis, Ulcus cruris. Bl.-Zeiten: Squ. 241"

RR 180/100; RL +; Pt.Ind. 90; Aqua 180"
Tz. 139 524; STF-Aktiv.: leicht pathol.(69%)
Blutzucker: 217 mg%

Befund: Normale Blutungszeiten,
RL +; Hypertonie; STF-Aktiv. leicht pathol.

30. Ne. 70 weibl. Diabetes vor 10 Jhr. festgestellt,
Behandlung: Insulin; - Herzinsuffizienz

RR 150/80; RL +; Pt.Ind. 90; Bl.-Zeiten: Squ. 240"
Tz. 152 600; STF-Aktiv. normal (79%) Aqua 153"

Befund: Normale Bl.-Zeiten, RL +.

<u>Bl.-Zeiten:</u>	<u>Squ.</u>	<u>Aqua</u>	<u>Bl.-Zucker</u>
10.9.56	221"	150"	190 mg%
13.9.56	240"	153"	250 mg%

31. J. B. 73 weibl. Diabetes vor 20 Jhr. festgestellt,
Behandlung: Insulin.

Anamnese: Sehkraft schlecht, Ulcus cruris, 2 Zehen nekro-
tisch, Angiopathia Diabetica.

RR 185/95; RL +; Pt.Ind. 75. Bl.-Zeiten: Squ. 213"

Befund: Normale Blutungszeiten, RL +; Aqua 165"
Hypertonie.

32. P. M. 46 weibl. Diabetes jetzt festgestellt, seit 10 Tagen Insulin, seit 4 Jahren Durst.
RR 170/100; RL +; Pt. Ind. 90; Tz. 120 500 Bl.-Zeiten: Squ. 180"
STF-Aktiv.: normal (100%) Aqua 155"
Befund: Normale Blutungszeiten, RL +; Hypertonie.
-
33. L. I. 12 weibl. Diabetes jetzt festgestellt, seit einer Woche Insulin. Durst, Pruritus.
RR 110/80; RL 0; Pt. Ind. 95.
Tz. 220 320; STF-Aktiv.: gering pathol. (72%)
Befund: Normale Blutungszeiten. Bl.-Zeiten: Squ. 120"
Aqua 105"
-
34. A. I. 36 weibl. Diabetes vor 23 Jhr. festgestellt, Behandlung: Insulin
Anamnese: 1950 nach Entbindung (Kind 10 Pfd.) Diabetes. Einstellg. entgleist. Reißende Schmerzen i. beiden Beinen u. Hyperästhesien. Reflexe ASR u. PSR beiderseits waren aufgehoben, gleichzeitig periphere linksseitige Facialis Parese. Rechter Hypoglossus paretisch mit Ausbildung einer geringen Zungenatrophie. Lähmung nach 1 Jhr. zurückgegangen. 1952 Achylia gastrica festgestellt. Furunkulose, Retinitis Diabetica seit 2 Jahren.
RR 125/90; RL +; Pt. Ind. 80. Bl.-Zeiten: Squ. 166"
STF-Aktiv. pathol. (58% ohne TK) Aqua 135"
Befund: Normale Bl.-Zeiten, RL +; STF-Aktiv. pathol.
-
35. R. M. 62 weibl. Diabetes vor 2 Jahren festgestellt, Behandlung: Diät; seit 9 Monaten Insulin.
Nierenbeschwerden (vermutl. Kimmelstiel-Wilson-Syndrom), Schlaganfall.
RR 220/100; RL +; Pt. Ind. 100 Bl.-Zeiten: Squ. 325"
Tz. 234 000. Aqua 270"
Befund: Verlängerte Blutungszeiten, RL +, Hypertonie.
-
36. K. H. 69 männl. Diabetes vor 9 Jhr. festgestellt, Behandlung: Diät 4 Jhr., Insulin 5 Jhr.
Anamnese: Arteriosklerose lk. Bein, seit 2 Mon. lk. Zehe nekrotisch, Sehstörungen, Ulcus cruris gehabt. Jetzt Thrombophlebitis, steht unter Markumar-Beh.
RR 150/80; RL 0; STF-Aktiv. pathol. (49% - Markumar?)
Befund: Normale Blutungszeiten. Bl.-Zeiten: Squ. 230"
Aqua 155"
-
37. B. P. 62 weibl. Diabetes vor 4 Jhr. festgestellt, Behandlung: Diät; wenn Infekt. entgleist: Insulin.
z. Zt. Angina, Bronchitis, latenter Diabetes manifest. Blutzucker 243 mg%, seit 1 Woche Insulin.
RR 150/100; RL +; Blutungszeiten: Squ. 308"
Tz. 190 000. Aqua 290"
Befund: Verlängerte Blutungszeiten, RL +, (Infektion).

38. H. A. 48 weibl. Diabetes vor 13 Jhr. festgestellt, Behandlung: 12 Jahre Diät, seit 1 Jahr Insulin. Zur Zt. Adnexitis, Kimmelstiel-Wilson-Syndrom (Albuminurie, Ödeme, Hyaline, Zyl., Hochdruck). Augenarzt: "Es besteht sicher diabet. Retinopathie mit Degenerationsherden u. Blutungen." RR 170/90; RL +; Pt.Ind. 80; Blutungszeiten: Squ. 325" Aqua 330" Tz. 378 000.
Befund: Verlängerte Bl.-Zeiten, RL +; Hypertonie, Adnexitis.
-
39. M. A. 66 weibl. Diabetes seit 17 Jahren bestehend, Behandlung: 12 Jahre Diät, seit 5 Jhr. Insulin. Sehstörungen, decomp. Herzinsuff., Familiäre Belastung: auch Schwester Diabetes. RR 200/90; RL +; Pt.Ind.85; Bl.-Zeiten: Squ. 290" Aqua 285" Tz.127 800; STF-Aktiv: normal (96%)
Befund: Verlängerte Blutungszeiten, RL +, Hypertonie.
-
40. G. E. 55 weibl. Diabetes vor 23 Jhr. festgestellt, Behandlung: 1933-36 Insulin, seitdem nur Diät. z.Zt. Pneumonie, Cystopyelitis - Hohes Fieber, Bl.-Zucker 300 mg%. Bl.-Zeiten verlängert: Squ. 275", Aqua 252". Nach 5 Tagen Besserung d. Zustandes und jetzt: RR 140/90; RL Ø; Blutungszeiten: Squ. 200" Aqua 170"
Befund: Normale Bl.-Zeiten, während d. Infektion waren die Blutzeiten verlängert.
-
41. Z. R. 74 weibl. Diabetes vor 4 Jahren festgestellt, Behandlung: 3Jahre Insulin, seit 1 Jahr Diät, jetzt eine Woche Insulin. Seit 1953 Sehstörungen, multiple Zerebralsklerose. RR 200/110; RL +; Pt.Ind.65; Blutungszeiten: Squ. 220" Aqua 180" Tz. 161 000.
Befund: Normale Blutungszeiten, RL +; Hypertonie.
-
42. H. E. 59 weibl. Diabetes vor 2 Jahren festgestellt, Behandlung: nur Diät. - Herzinsuff. RR 260/150; RL Ø; Pt. Ind. 90; Bl.-Zeiten: Squ. 266" STF-Aktiv.: grenzw. (75%) Aqua 245"
Befund: Blutungszeiten minimal verlängert, Hypertonie.
-
43. Sp. E. 60 weibl. Diabetes vor 2 Jahren festgestellt, Behandlung: nur Diät. - Herzinsuff. Bl.-Zucker 280 mg% RR 170/100; RL Ø; Pt.Ind. 75; Bl.-Zeiten: Squ. 250" Aqua 167" Tz. 198 720; STF-Aktiv. normal (80%)
Befund: Normale Blutungszeiten, Hypertonie.

b) Auswertung der Normalwerte und vergleichende Bestimmungen der Blutungszeiten.

Tabelle I

Werte bei je 10 Diabetikern, die nur unter Rastinin- bzw. Insulin-Behandlung standen:

<u>R A S T I N I N</u>				<u>I N S U L I N</u>			
Nr.	Bl.-Zeiten:	Squ.	Aqua	Nr.	Bl.-Zeiten:	Squ.	Aqua
2	B.R.	155"	180"	27	W.C.	241"	125"
3	M.F.	192"	175"	29	Bo.	241"	180"
4	G.E.	190"	175"	30	Ne.	240"	153"
7	L.M.	160"	135"	31	J.B.	213"	165"
8	M.M.	185"	142"	32	P.M.	180"	155"
9	R.L.	175"	110"	33	L.I.	120"	105"
11	K.M.	183"	180"	34	A.I.	166"	135"
12	E.N.	160"	125"	36	K.H.	230"	155"
22	K.M.	180"	125"	39	G.E.	200"	170"
23	St.A.	170"	157"	41	Z.R.	220"	180"
	Minimalwert:	155"	110"		Minimalwert:	120"	105"
	Maximalwert:	192"	180"		Maximalwert:	241"	180"
	Mittelwert:	176"	150"		Mittelwert:	205"	152"
	Diff. d. Mittelwerte:	<u>26"</u>			Diff. d. Mittelwerte:	<u>53"</u>	

Ergebnis: Die mit Insulin behandelten Patienten zeigten eine relativ verlängerte Mittelwert-Blutungszeit Squ. gegenüber den mit Rastinin behandelten. Die Bl.-Zeit mit Aqua dest. war jedoch nicht wesentlich verändert.

Tabelle II.

Bei 10 Pat. wurden absolut verlängerte Bl.-Zeiten gefunden:

Nr.	Bl.-Zeiten:	Squ.	Aqua	RL	Behandlg.	Bemerkungen
1	M.E.	300"	210"	+	Rastinin	Zähne auf Eiter, Extr.
5	D.A.	290"	135"	+	"	Asthma bronch. Schlaganf.
6	S.R.	300"	235"	Ø	"	Rheuma, Basedow
10	N.M.	420"	300"	+	"	Cholangitis, Fieber-Erk.
25	S.T.	285"	263"	+	"	STF-Akt.u. Lee-White pathol.
28	R.Ch.	265"	250"	+	Insulin	Ikterus-Hepatopathie
35	R.M.	325"	270"	+	"	K.-Wils.-Syndr., Schlaganf.
37	B.P.	308"	290"	+	"	Angina, Bronchitis
38	H.A.	325"	330"	+	"	Adnexitis, K.-Wils.-Syndr.
39	M.A.	290"	285"	+	"	Herzinsuff. RR 200/90

3. Besprechung der Ergebnisse

Bei den 43 untersuchten Diabetikern handelte es sich um solche aus verschiedenen Altersstufen, bei denen auch die Diagnose verschieden lang zurücklag (1 Woche bis 23 Jahre). Außerdem war die Behandlung unterschiedlich: Diät, Insulin, Rastinon, bei den verschiedenen Patienten teils allein, teils nacheinander in verschiedener Reihenfolge angewandt. Gleichzeitig wurden die während der Diabetes-Erkrankung aufgetretenen Komplikationen angeführt.

Im Laufe der durchgeführten Untersuchungen wurde folgendes festgestellt: Der Mittelwert der Blutungszeiten/Squ. bei Nicht-Diabetikern beträgt normal 172" (vgl. Tab. I, S. 35), bei Diabetikern unter Rastinon-Behandlung 176", unter Insulin-Behandlung 205" (vgl. Tab. I, S. 60). Diese Feststellung läßt darauf schließen, daß im Vergleich mit den Mittelwert-Blutungszeiten/Squ. bei Nicht-Diabetikern die mit Rastinon behandelten Diabetiker eine minimale, die mit Insulin behandelten jedoch eine deutlichere Verlängerung der Mittelwert-Blutungszeiten/Squ. aufweisen.

Weiter läßt sich hieraus schließen, daß bei der Bestimmung der Blutungszeiten die verletzten Gefäße von Zuckerkranken, besonders solcher, die mit Insulin behandelt wurden (längere Dauer der Krankheit?), sich bei der Blutstillung anders verhalten als die Gefäße von Nicht-Diabetikern. Als evtl. Ursache ist eine Funktionsstörung der Kontraktion, die bei der Blutstillung eine Rolle spielt, in Betracht zu ziehen. Diese latente Funktionsstörung der Gefäße, welche noch normale Blutungszeiten aufweisen, wird deutlich manifest, wenn eine Belastung durch eine andere Erkrankung hinzukommt. In diesen Fällen zeigen die Diabetiker eine deutlich verlängerte Blutungszeit (vgl. Tab. II S. 60). Nach dem Abklingen der Belastungskrankheit normalisiert sich dann die Blutungszeit wieder (Fall Nr. 3, 10, 22; S. 53, 54, 57).

Bei 28 untersuchten Patienten (66%) wurden positive RL-Teste gefunden. Dies beweist eine pathol. erhöhte Fragilität der Gefäße bei Diabetikern, hauptsächlich bei älteren Patienten.

18 der Patienten zeigten eine deutliche Hypertonie; davon waren 16 über 50 Jahre alt.

Ein Einfluß der pathologischen Stoffwechselprodukte der Diabetiker auf die humoralen Faktoren des Blutes, welche bei der Blutstillung eine Rolle spielen, wurde nicht festgestellt. Gelegentlich gefundene pathologische Werte konnten auf einen bestehenden Leberschaden oder andere nicht geklärte Ursachen zurückgeführt werden.

Ein deutlich sichtbarer Unterschied zwischen den mit Rastinon behandelten und anderen nicht mit Rastinon behandelten Diabetikern ließ sich nicht erkennen. Bei 8 Patienten (Fall Nr. 7, 9, 10, 15, 16, 23, 24, 30) wurde gleichzeitig mit der Bestimmung der Blutungszeit auch der Gehalt an Blutzucker bestimmt, um hier etwaige Zusammenhänge festzustellen. Obwohl bei einigen Patienten beim Sinken des Blutzuckergehaltes auch die Blutungszeit kürzer wurde, fand sich bei anderen wiederum eine Erhöhung der Blutungszeit, sodaß man daraus keine brauchbaren Schlüsse ziehen konnte.

Im allgemeinen kann gesagt werden, daß bei Diabetikern ein Zusammenhang zwischen der Höhe des Blutzuckergehalts und der Blutungszeit nicht besteht.

Zusammenfassung.

Nach einem geschichtlichen Rückblick wurde auf die klinische Analyse der Blutungszeiten und ihrer Faktoren näher eingegangen. Es folgte ein Hinweis auf die auf diesem Gebiete bisher erschienenen Arbeiten und eine Beschreibung der verschiedenartigen Methoden zur Bestimmung der Blutungszeit.

Über eigene Versuche, die mit der "Tauchmethode" an 140 Patienten durchgeführt wurden, unter denen sich 43 Diabetiker und 1 Patient mit Dünndarmkarzinoid (vgl. S. 43) befanden, wurde im einzelnen berichtet. Dabei wurden die Faktoren, welche die Blutstillung beeinflussen, bestimmt, soweit dies möglich war.

Die Versuche wurden mit verschiedenen "Tauchlösungen" (koagulations-indifferente und koagulations-verhindernde) sowie zum Vergleich mit der alteingeführten "Duke-Methode" vorgenommen. Einige dieser Versuche wurden unter künstlicher Venostasis durchgeführt. Die Ergebnisse aller Untersuchungen wurden in den einzelnen Kapiteln besprochen und erklärend auf die Auswertungen eingegangen.

Die "Tauchmethode" hat sich zur Bestimmung der Blutungszeit im Laufe der Untersuchungen als sehr vorteilhaft erwiesen, da die Blutungsdauer im Gegensatz zur "Duke-Methode" als Blutfaden deutlich sichtbar ist, welcher bei der Blutstillung plötzlich abreißt.

Das Betupfen der Schnepferwunde und des sich bildenden Blutkoagulums bei der "Duke-Methode", welches eine mechanische Störung bedeutet, wird bei Anwendung der "Tauchmethode" vermieden.

Die aufgetretenen Nachblutungen konnten jeweils genau festgestellt werden, da nach dem Aufhören des primären Blutfadens ein sekundärer Blutfaden aus der Wunde trat,

dessen Dauer ebenfalls zeitlich genau erfaßt werden konnte. Für die Praxis hat sich Aqua bidest. als Tauchflüssigkeit bewährt, da dessen Blutungszeit der Normal-Blutungszeit/Duke nahekommt und seine Anwendung zudem bequem erfolgen kann. Für wissenschaftliche bzw. spezielle Untersuchungen sollten auch Sequestrene und andere die Koagulation verhindernde Tauchflüssigkeiten verwandt werden, um aus den Vergleichsmöglichkeiten bestehende Blutstillungsstörungen zu erfassen.

Im zweiten Teil wurde auf die Angiopathia Diabetica als Krankheits-Syndrom ausführlich eingegangen. Bei 43 Diabetikern wurden Untersuchungen und Bestimmungen der Blutungszeit durchgeführt, um die jeweiligen Blutstillungs-, Kapillarfunktions- und Gerinnungsstörungen feststellen zu können.

Abweichungen im Vergleich zu den Nicht-Zuckerkranken wurden bei der Auswertung der mittleren Blutungszeit/Squ. festgestellt und ihre Ursache im Sinne einer Kapillarfunktionsstörung bei der Blutstillung besprochen.

Bei den Diabetikern wurde eine pathologisch erhöhte Fragilität der Kapillaren wie auch eine deutliche Hypertonie nachgewiesen.

Ein Zusammenhang zwischen Blutzuckerspiegel und Blutungszeit konnte nicht nachgewiesen werden.

Die mit Rastinon behandelten Diabetiker zeigten in den Versuchen keine Abweichungen oder hämatologischen Veränderungen im Vergleich zu den Patienten, die nicht mit Rastinon behandelt wurden.

- - - - -

L i t e r a t u r .

- 1) Th.Meyer-Steneg u.K.Sudhoff: Geschichte der Medizin im Überblick mit Abbildungen. 4. Aufl.Jena 1950 (Fischer) S.128 ff.
- 2) W.Harvey: Die Bewegung des Herzens und des Blutes, 1678, übersetzt v.Ritter v.Tolly, in: Klassiker der Medizin, I.Bd. Leipzig 1910
- 3) Rauber-Kopsch: Lb.u.Atlas d.Anatomie des Menschen, 16.Aufl. II, Bd.,Leipzig 1941, S.367
- 4) K.Heuter, in: Zbl.ges.med.Wiss.1879
- 5) E.Steinach u.Kahn, in: Arch. ges. Phys. 97 (1903) 105
- 6) Gg. Magnus: Über den Vorgang der Blutstillung. Arch.klin. Chirurg. 125 (1923) 3:612
- 7) H.Stegmann: Experimentelle Beobachtungen über den Vorgang der selbsttätigen Blutstillung.Klin.Wschr.3(1924) 26:1163
- 8) F.Herzog: Die Rolle der Capillaren bei der Blutstillung. Pflügers Arch. 207 (1925) 476
- 9) H.Heimberger: Beiträge zur Physiologie der menschlichen Capillaren. Z.ges.exper.Med. 46(1925)5/6:519 und Z.ges.exper.Med. 49(1926)1/3:411
- 10) H.Ellmar: Dtsch.Arch.klin.Med.154(1927) 80
- 11) J.Roskam: Pathogenie de Syndroma homogénique. Nutrition 3(1933)647; Ref.i.Kongr.-Zbl.ges.Inn.Med.77(1934)1:55
- 12) M.Maxwell Wintrobe, Clinical Hematology. Philadelphia 1943
- 13) F.Koller: Die Blutgerinnung und ihre klinische Bedeutung. Dtsch.Med.Wschr. 81(1956)14:516
- 14) Auspitz, in: Arch.Dermat.(1874) 275
- 15) Bericht üb.Sitzg.d.Ärztl.Vereins Hamburg v.15.6.09. Münch.Med.Wschr.56(1909) 27:1404
- 16) C.Leede: Zur Beurteilung des Rumpel-Leede'schen Scharlachphänomens. Münch.Med.Wschr.58(1911) 31:1673
- 17) R. Marx: Hämostaseologie. Habil.-Schr.München 1953, S.468
- 18) W.Schultz: Allgemeines zur Genese und Therapie von Blutungen. Dtsch.Med.Wschr. 60(1934) 47:1791
- 19) F.H.Schultz: Über eine neue Methode zur Bestimmung der Blutungszeit. Ztschr.ges.Inn.Med:6(1951) 5/6:145
- 20) L.Heilmeyer u.H.Begemann: Hdb.d.Inneren Medizin, II.Bd. Blut und Blutkrankheiten, Berlin-Göttingen-Heidelbg. 1951 (Springer), S.784
- 21) J.Ganes; Ref.i.Kongr.-Zbl.ges.Inn.Med.114(1943) 5:268
- 22) F.Rabe u.E.Salomon: Über Faserstoffmangel im Blut bei einem Falle von Hämophilie. Dtsch.Arch.klin.Med. 132(1920) 2:240
- 23) Opitz u.Frei: Jb.Kinderheilk. 94, 3. Folge, 44 (1921) 6:374; R.Jürgens u.H.Trautwein: Über Fibrinopenie (Fibrinogenopenie) beim Erwachsenen. Dtsch.Arch.klin.Med. 169(1930) 1/2:28
- 24) Marx, a.a.O. S. 468
- 25) Heilmeyer-Begemann, a.a.O. S. 785
- 26) Marx, a.a.O. S. 468

- 27) H.Schulten: Lb.d.klinischen Hämatologie, Stuttgart 1953
(Thieme), S. 78
- 28) Marx, a.a.O. S. 468
- 29) H.Werner u.R.Kadatz: Dtsch.Arch.klin.Med.194 (1949)1/2:179
- 30) J.Roskam et L.Pauwen: Une technique et une méthode pour
l'étude de l'hémostase spontanée et des médications
hémostatiques; Ref.i.Kongr.-Zbl.ges.Inn.Med.
95(1938) 10:685
- 31) Dischoeck u.Jongkees. Ref.i.Kongr.-Zbl.ges.Inn.Med.
107(1941) 4:193
- 32) Ac.Jvy, Doroty Nelson, Gladys Bucher: I.Labor.clin.Med.
(1941) 26:1812
- 33) J.Roskam et camille Lhoest: Wirkung einiger Medikamente
auf die Dauer der Blutungszeit. C.r.Soc.Biol.Paris
112(1933) 1248 ff.; Ref.Kongr.-Zbl.ges.Inn.Med.
72(1933) 8:591
- 34) J.Roskam: Adrenalin, Ephedrin u.mittlere Blutungszeit.
C.r.Soc.Biol.Paris 112 (1933) k245 ff.; Ref. in:
Kongr.-Zbl.ges.Inn.Med. 77(1934) 2:72
- 35) " : Pitressin, Pitozin und mittlere Blutungszeit.
C.r.Soc.Biol. Paris 117 (1934) 71 f.; Ref. in:
Kongr.-Zbl.ges.Inn.Med. 80(1935) 1:55
- 36) " : Pharmakodynamische Studien über eine Reihe von
Blutstillungsmitteln. C.r.Soc.Biol.Paris 114(1933)
169 ff.; Ref.i.Kongr.-Zbl.ges.Inn.Med.75(1934)3:144
- 37) " : Gefäßkaliber u.mittlere Blutungszeit. C.r.Soc.Biol.
Paris 117(1934) 481 f.; Ref.i.Kongr.-Zbl.ges.Inn.Med.
80(1935) 8:571
- 38) " : Temperatur und Blutungszeit. C.r.Soc.Biol.Paris
112(1933) 1245 ff.; Ref.i.Kongr.-Zbl.ges.Inn.Med.
- 39) " : H-Ionenkonzentration u.mittlere Blutungszeit.
C.r.Soc.Biol.Paris 116(1934) 335 f.; Ref.in:
Kongr.-Zbl.ges.Inn.Med. 79(1935) 1:53
- 40) W.de Weerd u.W.van Hecke: Kongr.Zbl.ges.Inn.Med.84(1936)
568
- 41) Jos.Venceslas Grott: Schwz.Med.Wschr.79(1949) 4:79
- 42) Shirasaka Tadashi: Kongr.-Zbl.ges.Inn.Med.109(1942) 705
- 43) M.Blombaek u.J.M.Nilssen: pers.Mitteilung v.R.Marx
- 44) wie Ziff.30
- 45) Sequestrene: Abrose chem.Co., Providence I. Rh.J.
- 46) Persönliche Mitteilung
- 47) M.T.Zucker: Some effects of Disodium-Ethylendiamino-
Tetraacetate on Bl.coagul. New York.Univ.college
of Dentistry.
- 48) F.Feyrter: Zur Pathologie u.Klinik des Darmkarzinoids.
Dtsch.Med.Wschr.81(1956) 27:1073
- 49) Rappert u.Mitarb.: J.Biol.Chem.Baltimore 174(1948) 735
- 50) H.A.Kuhn, R.Glotten u.A.Lipp: Metastasierendes Dünndarm-
karzinoid. Dtsch.Med.Wschr.81(1956) 14:554
- 51) Serotonin u.Blutungszeit, ebenda 81(1956) 26:1070
- 52) Knud Lundbaek: Diabetic-Angiopathy a specific vascular
disease. The Lancet (1954) 377
- 53) M.Bürger: Angiopathia diabethica, Stuttgart 1954 (Thieme)
S.8.

- 54) Kimmelstiel and Wilson: Amer.J.Path.12(1936) 83 und
E.Randerath: Virchows Arch.path.Anat.323(1952) 483
(zit.b.Bürger,a.a.O. S.34)
- 55) Bürger, a.a.O. S.8-14
- 56) zit.b.Reinhold Boller: Diabetes mellitus, Wien 1950,S.415
- 57) zit.b.Bürger, a.a.O. S.26
- 58) Bredt, zit.b.Bürger, a.a.O. S.5 f.
- 59) Hevelke, zit ebenda S.11
- 60) Bürger, a.a.O. S.7

Lebenslauf

Am 5. Juli 1924 wurde ich, Milton R e s s e l , als Sohn des Fabrikanten Mowsza Ressel und seiner Ehefrau Fruna, geb. Miranker, geboren.

Nach der Volksschule trat ich in das staatliche Gymnasium in Baranowicze ein und legte dort im Juni 1941 die Reifeprüfung ab.

1950/51 besuchte ich die Manhattan Medical Assistants' School in New York.

Mein Medizinstudium begann ich an der Universität München, wo ich 1955 die ärztliche Vorprüfung ablegte.

1958 legte ich in München die ärztliche Prüfung ab.

